



Mise au point sur la méthylalantrexone dans la constipation induite par les opioïdes et cas d'observation de la tolérance du médicament au CHU de Grenoble

Hélène Moreau

► To cite this version:

Hélène Moreau. Mise au point sur la méthylalantrexone dans la constipation induite par les opioïdes et cas d'observation de la tolérance du médicament au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00854097

HAL Id: dumas-00854097

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00854097>

Submitted on 27 Aug 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci – La Tronche

Année : 2013

N°

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**
Conformément aux dispositions du décret N°90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

DIPLOME D'ETAT

**MISE AU POINT SUR LA METHYLNALTREXONE DANS LA
CONSTIPATION INDUITE PAR LES OPIOÏDES ET CAS
D'OBSERVATION DE LA TOLERANCE DU MEDICAMENT AU CHU
DE GRENOBLE**

Par
Melle Hélène MOREAU
Née le 7 juillet 1984 à Reims (51)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble
Le 3 juillet 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : M. RIBUOT Jacques, Professeur Universitaire

Membres :

Me LAVAL Guillemette, Médecin (Directeur de thèse)

M. ZIMMER Luc, Professeur Universitaire

Me. BAUDRANT-BOGA Magalie, Pharmacien Hospitalier

Mr MALLARET Michel, Médecin

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci – La Tronche

Année : 2013

N°

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**
Conformément aux dispositions du décret N°90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

**MISE AU POINT SUR LA METHYLNALTREXONE DANS LA
CONSTIPATION INDUITE PAR LES OPIOÏDES ET CAS
D'OBSERVATION DE LA TOLERANCE DU MEDICAMENT AU CHU
DE GRENOBLE**

Par
Melle Hélène MOREAU
Née le 7 juillet 1984 à Reims (51)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble
Le 3 juillet 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : M. RIBUOT Jacques, Professeur Universitaire

Membres :

Me LAVAL Guillemette, Médecin (Directeur de thèse)

M. ZIMMER Luc, Professeur Universitaire

Me. BAUDRANT-BOGA Magalie, Pharmacien Hospitalier

Mr MALLARET Michel, Médecin

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2012-2013

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Abcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I.)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I.) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TMC, IMAG)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PATICIEN HOSPITALIER (n=6)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEUR EMERITE (n=1)

GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
---------	-------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)

Dernière mise à jour : 09/07/2013

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoît	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I./MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)
DON	Martin	Laboratoire TIMC-IMAG

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
----------	---------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

SUEUR	Charlotte	Virologie (U.V.H.C.I)
VAN NOOLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

ATER (n= 6)

DAYDE David	ATER	Parasitologie Mycologie (J.R)
FAVIER Mathieu	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
HADDAD-AMAMOU Anis	ATER	Laboratoire de Pharmacie Galénique
HENRI Marion	ATER	Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)
REGENT-KLOEKNER Myriam	ATER	Biochimie (LECA-UJF)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
LECERF-SMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Pharmacochimie (DPM)
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire HP2 (JR)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 09/07/2013

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Christophe RIBUOT

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Veillez recevoir l'expression de nos vifs remerciements et de notre profond respect.

A notre Directeur de thèse et membre du jury,

Madame le Médecin Guillemette LAVAL

Vous nous avez témoigné votre confiance en nous proposant ce travail

Ainsi que tout au long de sa réalisation.

Nous avons été honorée par les grandes qualités humaine qui sont les vôtres.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Pour l'ensemble, soyez-en aujourd'hui très chaleureusement remercié.

Aux membres de notre jury,

Monsieur le Médecin Michel MALLARET

Vous avez accepté de juger ce travail et de nous ouvrir les portes de votre département.

Votre présence parmi les membres du jury nous honore.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

Monsieur le Professeur Luc ZIMMER

Nous avons eu le privilège de recevoir votre enseignement à la Faculté.

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Soyez assuré de l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Madame le Pharmacien Magalie BAUDRANT-BOGA

Vous nous faites l'honneur d'apporter vos compétences à la critique de ce travail.

Soyez assurée de l'expression de notre profond respect.

Nous remercions **Monsieur Jean Calop** pour vos précieux conseils et pour votre implication dans la formation des étudiants. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

A ma famille,

Pour votre amour et votre soutien tout au long de mes études.

A Nicolas,

Pour tout ce qui fait que ta présence m'apporte en beau et en bon, pour ton soutien, ta ténacité et ton optimisme au sourire ravageur !

Et à Matis,

Pour tes atchoum-beuh,

A mes amis de Chambéry : Marlène et Guillaume, Julie, Yannick, Noch, Thibault...

Pour tous ces bons moments passés ensemble, et pour tous ceux à venir,

A mes amis de varappe : Nathalie et Hector, Claire, Enric et Helena, Elophe, Jérôme, Nathalie, David, Marion, Raphaëlle, et à ceux du parapente !

Pour ce bonheur partagé dans le « pays au-dessus », et toutes les belles courses à venir,

A mes amies de la fac : Catherine et Christophe, Claire, Cécile, Anouk, Cécile, Mathilde,

Pour cette époque, et pour le plaisir de se revoir régulièrement,

A mes correcteurs : Jean et Marianne,

Pour avoir pris le temps de me relire,

A Mr Garcia de la bibliothèque,

Pour votre soutien et vos recherches.

Et à tous mes co-internes pour ces années d'internat.

PLAN

TABLE DES TABLEAUX	9
TABLE DES FIGURES	10
RESUME.....	11
1 INTRODUCTION	13
2 REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	15
2.1 LA CONSTIPATION INDUITE PAR LES OPIOIDES	15
2.1.1 Généralités : physiologie du transit	15
2.1.2 La constipation induite par les opioïdes	17
2.2 LA METHYLNALTREXONE (RELISTOR®)	28
2.2.1 PHARMACOLOGIE : Pharmacocinétique et Pharmacodynamie	29
2.2.2 EFFICACITE DU RELISTOR.....	33
2.2.3 SECURITE D'UTILISATION DE LA METHYLNALTREXONE.....	40
3 CAS D'OBSERVATION SUR LA TOLERANCE DU RELISTOR AU CHU DE GRENOBLE.....	50
3.1 OBJECTIFS	50
3.2 MATERIEL ET METHODE	50
3.3 RESULTATS	51
3.4 DISCUSSION ET PERSPECTIVES	53
4 CONCLUSIONS	56
5 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	59
6 ANNEXES	71

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Effet pro-constipant des opioïdes sur le tractus digestif [14], [19].....	21
Tableau 2. Effets des opioïdes autres sur le tractus digestif [14], [19].....	23
Tableau 3. Complications possibles de la constipation.....	24
Tableau 4 : Incidence de la constipation sous opioïdes chez des patients traités pour une douleur chronique cancéreuse.....	26
Tableau 5 : Incidence de la constipation sous opioïdes chez des patients traités pour une douleur chronique non cancéreuse.....	27
Tableau 6 : Efficacité du RELISTOR et de la Naloxone.....	34
Tableau 7 : Effets cardio-vasculaires de la méthylaloxone retrouvés dans la littérature....	41
Tableau 8 : Fréquence des douleurs abdominales dans les essais cliniques de phase III et IV... 	43

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Organisation du système digestif	15
Figure 2 : Représentation schématique du contrôle de l'activité du muscle lisse intestinal [5].....	16
Figure 3 : Présentation du système opioïde du tractus digestif [17].....	19
Figure 4 : Voies intracellulaires de transmission du signal du récepteur opioïde une fois celui-ci activé [14].....	19
Figure 5 : Interactions des opioïdes avec les neurotransmetteurs dans le système nerveux entérique. Les opioïdes diminuent les contractions segmentaires par diminution de l'ACh et de la substance P [14].....	20
Figure 6 : Formule de la méthylaltréxone, présente en solution sous forme de sel de bromure. L'azote chargé positivement empêche la molécule de passer la barrière hémato-encéphalique [65].....	29
Figure 7 : Le système de la nociception est la résultante d'un équilibre entre des systèmes inhibiteurs (effet analgésiant) et facilitateurs (effet hyperalgésiant) [91].....	38

RESUME

La méthylbaltrexone est le seul antagoniste sélectif périphérique des récepteurs μ aux opioïdes commercialisé en 2013. Elle est indiquée dans la constipation induite par les opioïdes chez les patients relevant de soins palliatifs (AMM européenne) depuis 2009. Ce type de constipation apparaît pour 15% à 70% des patients sous opioïdes. Le diagnostic ne doit pas être précipité, dans un contexte bien souvent polyopathologique et iatrogène. La méthylbaltrexone améliore la constipation pour un tiers à un quart des patients dans les essais de mise sur le marché, en soustrayant l'effet placebo. Dans le « narcotic bowel syndrome », la méthylbaltrexone semble intéressante.

La moitié des patients des essais cliniques expérimentent au moins un effet indésirable digestif, contre un tiers dans les groupes placebo. Les douleurs abdominales sont fréquentes, parfois sévères. Des cas de perforations digestives ont été reportés après la commercialisation par la FDA. Par prudence, le médicament est à utiliser avec précaution chez les patients avec une atteinte de la paroi digestive. Le maniement de cette molécule doit être réfléchi chez les patients insuffisants rénaux. Cette molécule est peu utilisée, et peu promue par sa firme. Elle fait l'objet d'un plan de gestion des risques dont les objectifs sont la sécurité d'emploi vis-à-vis des effets gastro-intestinaux et l'évaluation des risques lors d'une utilisation hors AMM. Les résultats des deux études de sécurité sont à priori rassurants.

Dans l'indication de la constipation induite par les opioïdes, la méthylbaltrexone est faiblement utilisée au CHU de Grenoble, n'ayant pas rendu possible l'étude prospective envisagée.

INTRODUCTION

1 INTRODUCTION

Une étude parue en janvier 2013 interroge 135 praticiens de médecine palliative de 9 pays occidentaux sur leur vision des drogues les plus importantes pour soulager les symptômes les plus courants du patient cancéreux dans ses derniers jours (la douleur, les nausées et les vomissements, la dyspnée et l'essoufflement, les sécrétions du tractus respiratoire, l'anxiété et l'agitation). La morphine est choisie par les praticiens à hauteur de 86% pour la dyspnée et de 71% pour la douleur. Les autres drogues les plus utilisées sont le midazolam, l'halopéridol et un anti-muscarinique, l'équivalent de la scopolamine en France qui a l'AMM pour réduire les sécrétions oropharyngées responsables en grande partie du rôle agonique [1].

Suite à l'usage courant des morphiniques, la constipation induite par les opioïdes intéresse les praticiens. Les laxatifs traditionnels ne suffisent parfois pas à soulager les patients. La commercialisation en 2009 du RELISTOR (méthylnaltrexone) vient à priori pour répondre à cette attente. Il s'agit du premier antagoniste périphérique des morphiniques commercialisé. La méthylnaltrexone est intégrée dans les arbres décisionnels de la Société Française d'Accompagnement en Soins Palliatifs (SFAP) et de l'European Association for Palliative Care (EAPC) en 2009. En 2010, des cas de perforations digestives relevés chez des patients à risque inquiètent les prescripteurs. De même, la douleur abdominale, principal effet secondaire du médicament, est souvent observée chez les patients grenoblois. Or, l'évaluation de l'efficacité du médicament n'est pas claire. En l'absence de comparaison de la méthylnaltrexone aux laxatifs, se pose plus justement la question de l'exposition du patient à des effets secondaires. A Grenoble, les soins palliatifs s'approprient l'utilisation du médicament. Le rapport bénéfice/risque du RELISTOR est-il satisfaisant ? Quels sont les patients les plus à risque de complications secondaires au traitement ?

La première partie de notre travail consiste en une revue bibliographique sur la constipation induite par les opioïdes et ses différentes options thérapeutiques. Ensuite, l'efficacité et la tolérance du RELISTOR sont présentées dans son indication de mise sur le marché, la constipation induite par les opioïdes. Les axes d'applications nouveaux du médicament sont abordés.

La seconde partie de notre travail est une étude prospective observationnelle de la tolérance de la méthylnaltrexone chez des patients ayant une constipation induite par les opioïdes au CHU de Grenoble. L'étude a pour objectif de relever les effets secondaires du traitement, la tolérance ressentie par le patient et les caractéristiques des patients potentiellement plus à risque d'avoir un effet indésirable.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

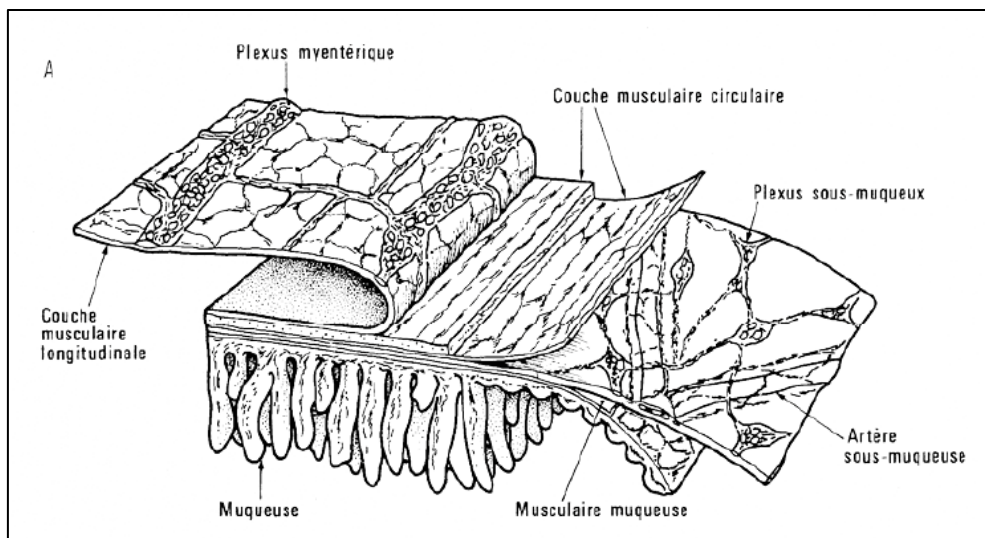
2 REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

2.1 LA CONSTIPATION INDUITE PAR LES OPIOIDES

2.1.1 Généralités : physiologie du transit

Le bol intestinal reste entre 2 et 4h dans l'intestin grêle puis entre 24 et 48h dans le côlon. Pour les patients en institution, le transit est plus long : entre 4 et 12 jours [2]. L'avancée du bol alimentaire tout au long du tube digestif se fait grâce aux contractions du muscle myentérique, composé d'une couche en longueur (le muscle longitudinal) (**Fig. 1**), d'une couche en largeur (le muscle circulaire) et intercalés entre, des feuillets nerveux. Le muscle longitudinal sert au péristaltisme (avancée du bol alimentaire) tandis que le muscle circulaire sert à la segmentation et au brassage du bol alimentaire. L'innervation nerveuse du tube digestif est constituée par les cellules de Cajal, le système nerveux entérique, et le système nerveux extrinsèque (sympathique et parasympathique). Le système nerveux intrinsèque est composé de deux riches réseaux neuronaux, organisés en plexus et interconnectés entre eux, le plexus myentérique et le plexus sous-muqueux. Le système nerveux intrinsèque agit par un effet direct sur les cellules musculaires lisses digestives et indirect via une action sur les cellules de Cajal. Le plexus myentérique semble plus impliqué dans la motricité, tandis que le plexus sous muqueux est impliqué dans les activités sécrétoires et de résorption [3].

Figure 1 : Organisation du système digestif (d'après Furness et Costa).



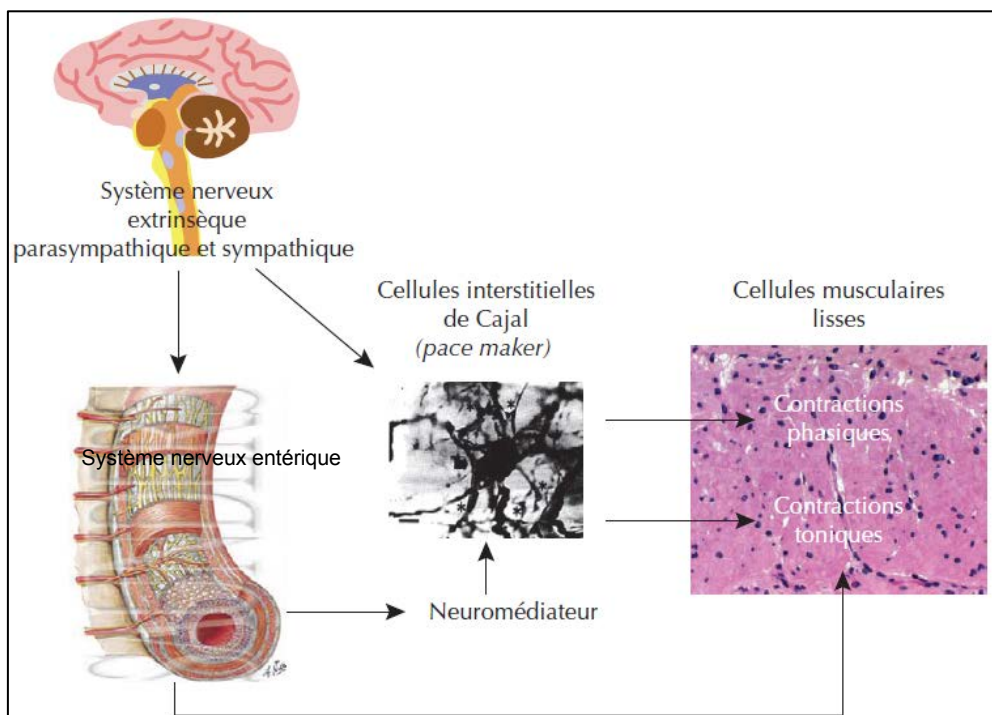
Le système nerveux intrinsèque s'étend de l'œsophage au rectum. Des afférents en partent pour remonter au système nerveux central. La musculature digestive, notamment colique, se contracte ou se relâche en fonction de la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs ou excitateurs par le système

nerveux intrinsèque. D'un point de vue pratique, l'acétylcholine est le principal neuromédiateur [4], [5].

Le système nerveux extrinsèque comporte des afférences sympathiques et parasympathiques, de l'œsophage au rectum. Il est à l'origine de plusieurs réflexes digestifs. Par exemple, le réflexe excitateur gastro-colique : suite à une distension de l'estomac, le côlon se met en activité et le besoin de défécation apparaît. Il s'agit du principal stimulant physiologique de la motricité, d'origine vagale [6].

La motricité colique provient du dépassement du seuil d'excitabilité des cellules musculaires lisses du muscle circulaire. Une salve de potentiels d'actions se déclenche, soit non propagés (on parle d'activité segmentaire), soit propagés (« contractions propagées de grande amplitude », on parle de péristaltisme) qui précède la défécation et fait considérablement avancer le bol alimentaire. Il y a en moyenne 6 contractions propagées de grande amplitude par 24h. Elles n'apparaissent qu'à un nombre restreint d'occasions chaque jour (au lever et au petit-déjeuner, et après le repas de midi). Une prise alimentaire d'au moins 1000 Kcal est nécessaire et favorise leurs apparitions.

Figure 2 : Représentation schématique du contrôle de l'activité du muscle lisse intestinal. Les contractions phasiques des cellules musculaires lisses sont sous la dépendance des ondes lentes générées par les cellules interstitielles de Cajal. Le système nerveux entérique est un second système de régulation de l'activité des cellules musculaires lisses soit directement (notamment pour leur activité tonique) soit via une action sur les cellules de Cajal [5].



2.1.2 La constipation induite par les opioïdes

De manière générale, lorsqu'est évoqué une constipation, on distingue 3 mécanismes (accord professionnel [7]) :

- a) La constipation de transit. Le temps de transit est allongé lors du test du temps de transit colique. La manométrie rectale est normale. L'origine peut être en rapport avec une anomalie primitive du muscle digestif ou de l'innervation viscérale,
- b) La constipation distale. Elle est secondaire à des anomalies du plancher pelvien ou du rectum,
- c) La constipation fonctionnelle. Les patients ont des examens complémentaires normaux.

La constipation de transit fait intervenir une mauvaise coordination de l'activité motrice ne permettant plus l'avancement du bol alimentaire. Les contractions propagées de grande amplitude durent moins longtemps. Au niveau tissulaire, les muscles circulaires peuvent perdre des fibres nerveuses réagissant à l'enképhaline, et les cellules de Cajal sont moins denses [8]. L'acétylcholine est diminuée [9]. Dans les pièces opératoires des patients colectomisés pour inertie colique, la sérotonine, la somatostatine et l'entéroglucagon sont moins relargués. La constipation de transit peut être causée par des médicaments ou des maladies de système (neurologiques, métaboliques ou endocriniennes).

La constipation distale fait intervenir une dysfonction du plancher pelvien ou/et du rectum. Il peut s'agir d'un problème musculaire ou d'un problème touchant les sphincters.

Les principales étiologies de la constipation sont regroupées dans les annexes 1 et 2. La notion d'influence du régime alimentaire riche ou non en fibres sur la constipation vient de la comparaison entre des études épidémiologiques observant des personnes aux régimes alimentaires différents [10]. Un régime alimentaire riche en fibre semble améliorer le transit, mais parfois la quantité nécessaire en fibres alimentaires est trop importante pour être mise en pratique [2]. L'âge en lui-même ne semble pas être un facteur de risque de constipation. Ce sont plutôt les composantes associées telles que les hospitalisations plus fréquentes chez les personnes âgées, l'alitement, la démence, les co-médications, qui sont des facteurs de risque. La motilité digestive, la sécrétion et l'absorption ne semble pas moins bonne chez les personnes de plus de 65 ans. Cependant, une modification de la structure de la paroi intestinale (atrophie, diminution de la circulation sanguine, diminution de la transmission calcique, perte de la sensibilité rectale, perte de neurones entériques) pourrait favoriser la constipation [11], [12].

Le tube digestif est une cible idéale de toutes sortes de médicaments, par l'intermédiaire de son système nerveux autonome. Les médicaments pro-constipants ralentissent la motilité digestive, altèrent l'innervation digestive, obstruent le tube digestif, provoquent une déshydratation. La part des

médicaments à tropisme neuronal est importante. Le système nerveux entérique présente bien souvent les mêmes cibles que d'autres cibles thérapeutiques, présentes au niveau central. Ainsi de nombreuses drogues utilisées en neurologie, psychiatrie, anesthésie et dans les soins intensifs troublent les transmissions du système nerveux entérique. Ceci est particulièrement vrai pour les opioïdes et les catécholamines [13].

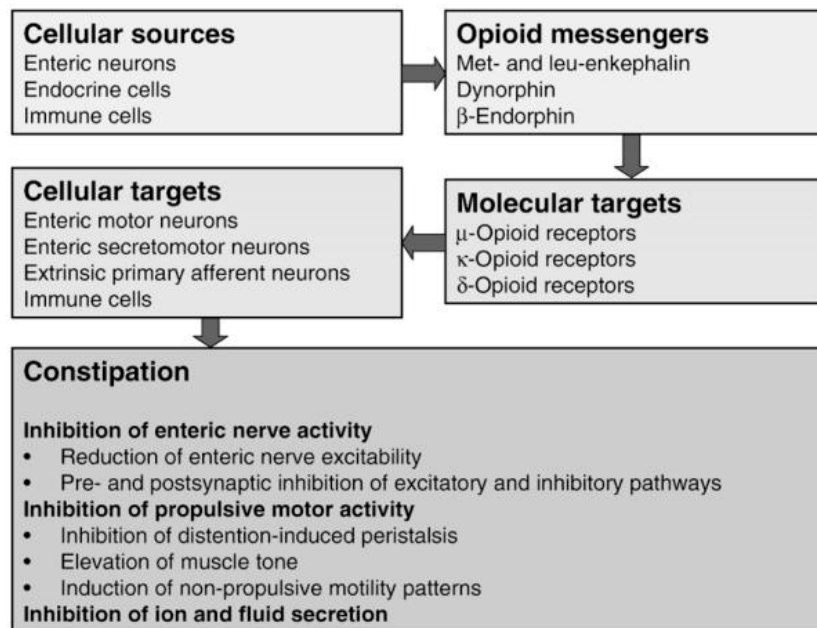
2.1.2.1 Focus sur le mécanisme

L'implication des fibres opioïdes et des récepteurs opioïdes

Les récepteurs opioïdes sont mis en évidence dans les cellules musculaires lisses, dans les terminaisons des neurones périphériques sensitifs et des neurones sympathiques tout au long du tube digestif [14]. De même, les opioïdes sont mis en évidence dans des tissus musculaires, nerveux et endocrines du tube digestif. Dans les conditions physiologiques, le système opioïde diminue la vidange gastrique, la motilité intestinale, les sécrétions intestinales, pancréatiques et biliaires [14], [15].

Le mécanisme de la constipation induite par les opioïdes est complexe. Les opioïdes ont un rôle régulateur. L'action sur le système digestif dépend de l'endroit précis où a lieu la libération des peptides opioïdes endogènes. Lorsque les peptides opioïdes endogènes sont libérés par l'activité nerveuse, ils agissent sur différents types de récepteurs. Dans le système nerveux entérique autonome on trouve des récepteurs μ , κ et δ aux opioïdes. Les trois types de récepteurs participent à la constipation induite par les opioïdes [14] [12]. Le récepteur μ est fortement présent dans les plexus sous muqueux, myentériques et dans le muscle longitudinal [14], [16]. Il semblerait impliqué dans la motilité digestive. Le récepteur δ est présent dans le tractus digestif haut, dans les neurones du plexus sous muqueux de l'intestin. Il semblerait plutôt impliqué dans l'effet anti-sécrétoire des morphiniques [15].

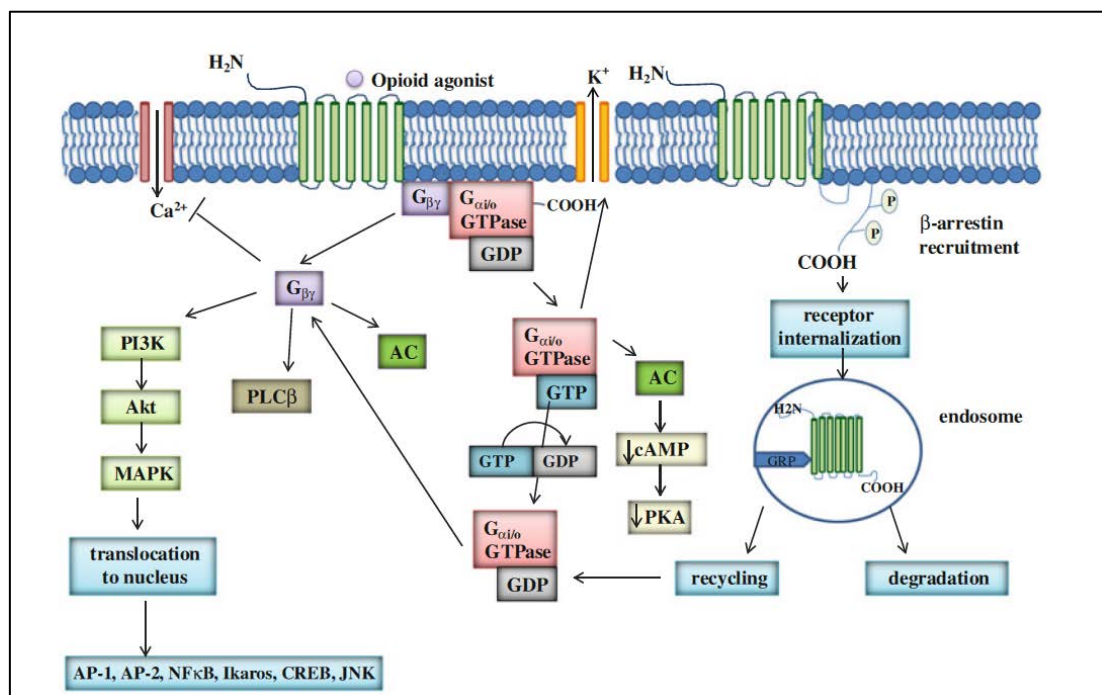
Figure 3 : Présentation du système opioïde du tractus digestif [17].



Les récepteurs κ , outre leur présence dans le système nerveux entérique et le tractus digestif, sont présents dans les kératinocytes, le foie, les terminaisons nerveuses des articulations, des muscles et des viscères [14].

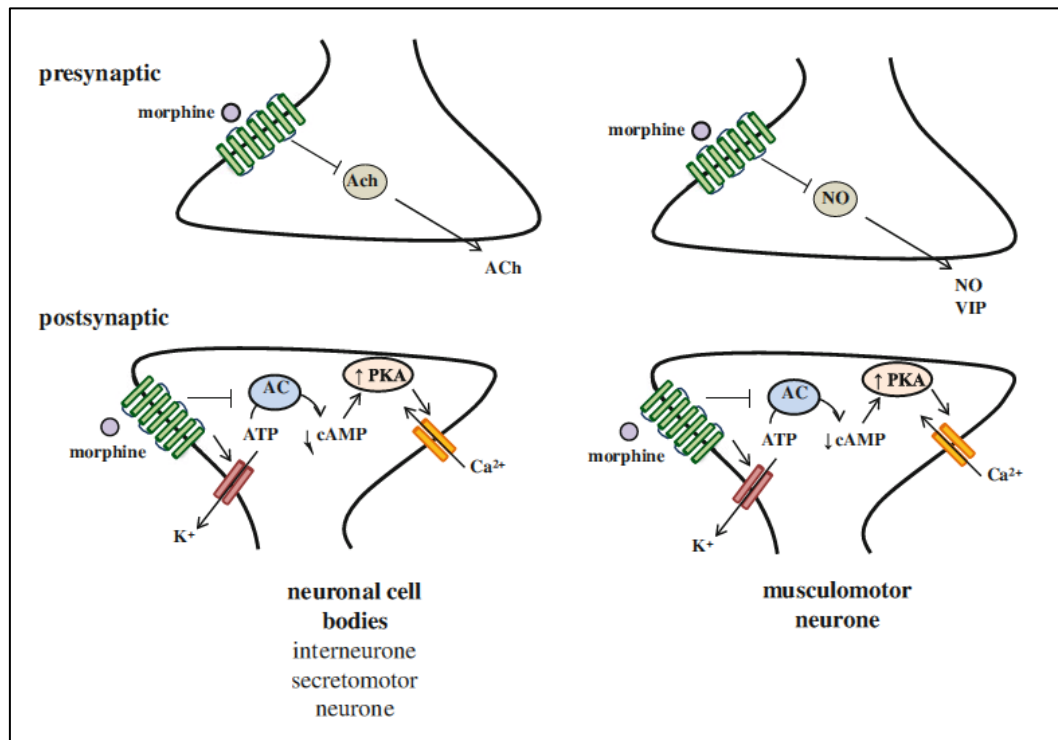
L'activation du récepteur opioïde entraîne, via les protéines $G\alpha$ et $G\beta$ l'ouverture de canaux ioniques et l'activation de transmetteurs intracellulaires secondaires, des modifications dans le noyau cellulaire, notamment sur la synthèse des récepteurs opioïdes [14].

Figure 4 : Voies intracellulaires de transmission du signal du récepteur opioïde une fois celui-ci activé [14].



L'activation du récepteur opioïde présynaptique des neurones contenant l'acétylcholine et la substance P diminue le relargage de l'acétylcholine et de la substance P. Il en est de même pour les neurones contenant le NO et le VIP [17].

Figure 5 : Interactions des opioïdes avec les neurotransmetteurs dans le système nerveux entérique. Les opioïdes diminuent les contractions segmentaires par diminution de l'ACh et de la substance P [14].



Un effet local

L'effet des agonistes opioïdes sur la motilité digestive dépend précisément de l'endroit où l'opioïde a été injecté, c'est-à-dire de la population de neurones particulière touchée. Cette notion est primordiale. Tout n'est pas encore connu, mais on sait que l'arrosage du tube digestif par un opioïde exogène déclenche simultanément des mécanismes opposés qui ne se produisent pas dans les conditions physiologiques [15].

Une implication du système nerveux central

Il semble qu'une part de la constipation fait intervenir un mécanisme d'action local, dû au contact direct avec les récepteurs opioïdes du tractus digestif. Une dose 20 fois plus élevée de morphine en per os est requise chez le rat pour obtenir une action analgésique par rapport à l'action pro-constipante, contre seulement 4 fois plus en cas d'administration en sous-cutanée [18]. Administrés en per os, les antagonistes aux opioïdes, dont la méthylbuprénorphine, conservent leur action anti-constipante. Ils

antagonisent le loperamide en rétablissant le transit, ce qui oriente vers un effet local [17]. D'autre part, la morphine en intrathécal et en intracérébroventriculaire a un effet pro-constipant via les récepteurs μ et δ [17]. Le mécanisme d'action est périphérique et central [12].

Une augmentation du temps de transit via le système nerveux entérique

Tableau 1 : Effet pro-constipant des opioïdes sur le tractus digestif [14], [19].

Cibles moléculaires	Effet pharmacologique	Effet clinique
Récepteurs μ , κ , δ	Inhibition de la propulsion intestinale	Augmentation du temps de transit
	Augmentation de l'absorption des fluides du contenu colique	Selles sèches et dures
	Inhibition de la propulsion colique	Exonération incomplète, Ballonnements, abdomen distendu
	Augmentation de la pression des sphincters	Mouvements de défécation incomplets, efforts de poussée, douleur à la poussée

La constipation induite par les opioïdes fait intervenir 3 mécanismes : constipation de transit, constipation distale et constipation par défaut de sécrétion.

Le récepteur μ est impliqué préférentiellement dans la diminution du temps de transit. Il est fortement présent dans le plexus myentérique. D'une part, les contractions péristaltiques (contractions en amont d'une distension de la lumière, reliées au VIP) sont déprimées par une inhibition de la transmission excitatrice au sein du plexus myentérique. Les opioïdes inhibent les transmissions inhibitrices du muscle circulaire. L'activité du muscle circulaire augmente de façon anarchique. En l'absence de commandes nerveuses, cette activité irrégulière entraîne des spasmes et des contractions rythmiques non propulsives. Ces contractions sont augmentées par la naloxone. D'autre part, les contractions segmentaires/toniques sont réduites [14]. Ceci explique le ralentissement du transit, mis en évidence sur des modèles animaux. [17], [15]. Le côlon est distendu. Par exemple, la naloxone (un antagoniste) a tendance à augmenter le bol alimentaire radiomarké transporté dans le caecum chez l'animal. Elle augmente les capacités de stockage coliques [17].

Ainsi le péristaltisme est diminué. La motilité digestive est moins efficace. Des douleurs abdominales sont associées. Le risque principal de la diminution du transit est l'arrêt de l'évacuation des déchets digestifs toxiques et la translocation bactérienne [20].

Autres mécanismes physiopathologiques

Il existe une origine distale à la constipation sous opioïdes, par diminution de la sensibilité rectale et par diminution de la pression anale. Un effet anti-sécrétoire des opioïdes aggrave également la constipation par assèchement du contenu endoluminal. Ce mécanisme implique le récepteur δ (exemple avec le TIOFAN) [15].

Phénomène de tolérance

Les nausées, les vomissements ou la sédation observés lors de la mise en route d'un morphinique s'améliorent ou se résolvent souvent spontanément avec la poursuite du traitement, ceci à la différence de la constipation [21]. Expérimentalement, le récepteur μ_2 impliqué dans le retard du transit développe moins de tolérance que le récepteur μ_1 , intervenant dans l'analgésie. En pratique, chez des patients de soins palliatifs, quelques exemples cliniques orientent vers une possible tolérance [22]. Sur culture cellulaire, l'utilisation chronique d'un antagoniste provoque un phénomène d'« up-régulation » des récepteurs μ [23].

Effet dose-dépendant ?

Il existe des différences individuelles importantes au niveau de la sévérité de la constipation et de la réponse aux laxatifs, chez les patients cancéreux sous opioïdes. Certains patients ne sont pas constipés malgré les opioïdes, et d'autres ne répondent pas à une bithérapie laxative bien menée [12]. La corrélation entre les doses de morphinique, et l'apparition ou la disparition de la constipation n'est pas prouvée [24]. De même, on ne retrouve pas de corrélation entre laxatifs et doses de morphiniques [12]. La persistance de la constipation semble liée à l'indice de performance du sujet et non aux doses de morphiniques [21]. Cette affirmation est controversée [55]. Certains auteurs recommandent tout de même de diminuer la dose d'opioïde pour faire céder la constipation, avec quelques succès.

Différence entre les morphiniques commercialisés

Il n'y a pas de différence entre les morphiniques commercialisés quant à leur effet pro-constipant. Un doute existe sur l'intérêt de la méthadone ou du fentanyl en patch (séries de cas, recommandation de grade C de la SFAP [25]). Un autre doute existe sur l'effet davantage pro-constipant des morphiniques de libération prolongée. Une étude comparant la titration avec une forme immédiate versus prolongée ne met pas en évidence de différences d'effet constipant entre les deux formes (ni avant ou après l'introduction du morphinique) [26]. Seul le tramadol provoque moins de constipation que ses collègues [22].

Enfin, cette constipation est retrouvée chez les patients cancéreux quel que soit le cancer d'origine [27].

2.1.2.2 Effets des opioïdes autre que la constipation sur le tractus digestif

Les opioïdes, par diminution de la motricité grêle dose-dépendante (diminution de la fréquence de la phase III du Complexe Migrant Moteur), favorisent la pullulation bactérienne. Les résidus contenus dans l'intestin grêle entre les repas ne sont plus débarrassés. Cette pullulation bactérienne produit plus de gaz intestinaux qu'en temps normal. Des ballonnements, des flatulences en résultent.

Tableau 2. Effets des opioïdes sur le tractus digestif [14], [19].

Cibles moléculaires	Effet pharmacologique	Effet clinique
Récepteurs μ , κ , δ	Contractions de l'œsophage ; diminution ou augmentation de la motilité gastrique selon la voie d'administration, retard de la vidange gastrique	Augmentation du reflux gastro-intestinal, brûlures d'estomac, dyspepsies, nausées, perte d'appétit
	Spasme du sphincter d'Oddi	Coliques biliaires
	Diminution des sécrétions gastriques, pancréatiques et biliaires	Digestion incomplète
	Augmentation des contractions non propulsives des muscles lisses de l'intestin grêle	Spasmes, douleurs abdominales, Ballonnements
	Diminution des sécrétions intestinales	Diminution de la digestion
	Augmentation des contractions non propulsives coliques	Crampes abdominales

Quelques auteurs parlent d'un « opioid bowel dysfunction » ou dysfonction digestive liée aux opioïdes. Il s'agit d'un syndrome plus général lié aux morphiniques. La définition issue du groupe de travail de la Collaboration Cochrane est : « il s'agit non seulement de la constipation (critère principal selon Pappagallo [28]), mais aussi une constellation de symptômes incluant l'évacuation incomplète des selles, des ballonnements, une distension abdominale, une augmentation du reflux gastrique. » D'autres symptômes sont énumérés dans la littérature : nausées, vomissements, selles dures, pseudo-diarrhées, anorexie [22], [29], [30]. Nous nous en tiendrons à la constipation dans ce propos.

2.1.2.3 Complications de la constipation induite par les opioïdes

Par l'arrêt de la progression des matières fécales, la distension du contenu colique, le risque majeur de la constipation induite par les opioïdes est la perforation, chez des patients ayant déjà souvent des comorbidités.

Tableau 3. Complications possibles de la constipation.

Complication	Référence
Diarrhée paradoxale	[31]
Impaction fécale	[31]
Incontinence urinaire	[32]
Pneumonie d'inhalation, secondaire aux vomissements	[33]
Désorientation	[25]
Péritonite	[25]

Conclusions

De façon générale, l'effet global des opioïdes sur le tube digestif est un ralentissement de la progression du contenu endoluminal qui est lui-même la conséquence d'une stimulation désordonnée des contractions segmentaires et d'un renforcement du tonus des sphincters.

En résumé, les caractéristiques de la constipation induite par les opioïdes sont :

- une constipation de transit, une constipation distale, et une constipation par déshydratation du contenu endo-luminal,
- un inconfort digestif associé : ballonnements, flatulences, douleurs abdominales,
- l'absence d'effet dose-dépendant [24], [25]. Ce qui veut dire qu'il n'est pas nécessaire de diminuer la dose d'opioïde, la constipation ne cédant pas à la dose.
- l'indépendance entre la voie d'administration de l'opioïde et l'apparition ou non de la constipation,
- un phénomène de tolérance, mais rarement observé sur le plan clinique,
- un phénomène qui apparaît le plus souvent lors de la première semaine de traitement opioïde [34].

2.1.2.4 Méthodes diagnostiques de la constipation sous opioïdes

Les critères de Rome

La fréquence définie comme « normale » des selles va de 3 selles par jour à 3 selles par semaine [35]. Une étude met en évidence qu'un quart des patients ne tiennent pas compte de la fréquence des selles pour définir leur constipation, et ceci à la différence des praticiens [36]. Sur ces constats, un outil d'évaluation « objectif » d'aide au diagnostic a été développé par les gastroentérologues,

principalement dans le cadre de la constipation chronique fonctionnelle. Il s'agit des critères de Rome III, recommandés par les principales sociétés en soins palliatifs dont l'EAPC et la SFAP. Ils sont surtout le reflet de l'impact pour le patient des désordres digestifs [7], [25].

Les autres outils d'évaluation existants

La manière de diagnostiquer la constipation dans les essais cliniques en soins palliatifs est évaluée dans une revue [37]. Les critères de Rome ne sont utilisés dans aucun des 20 essais cliniques. La pratique de l'évaluation subjective est très rare, dans un domaine, les soins palliatifs, où elle est routinière pour la douleur ou l'essoufflement. Aucun essai clinique (dont ceux concernant le RELISTOR) n'a de données sur les co-médications pro-constipantes, la perte de poids, la ration alimentaire.

Une étude récente met en évidence une relation entre la fréquence des selles et la présence ou non d'une constipation induite par les opioïdes ($p < 0,01$). Ce critère est également proportionnel à la sévérité de la constipation [38]. Dans son livre « A guide to symptom relief in palliative care », Mr Regnard rappelle cependant que la diminution de la fréquence des selles est commune dans les stades avancées des maladies [39], [40]. Des selles dures sont parfois la plainte la plus courante des patients [34]. Les patients expriment de nombreux autres symptômes par rapport à leur constipation. Des outils d'évaluation spécifiques aux soins palliatifs ont été proposés [37], [38], [41], [42], [43], [44].

2.1.2.5 Epidémiologie de la constipation induite par les opioïdes

Le NIH (National Institute of Health) en 1986 classe la douleur en trois types : la douleur aiguë, la douleur chronique cancéreuse, la douleur chronique non cancéreuse. Les morphiniques sont utilisés dans les douleurs d'intensité modérées à sévères, selon les recommandations de l'EAPC [45]. La constipation chez les patients atteints d'un de ces 3 types de douleur varie en incidence comme le montre les études qui suivent.

La constipation est une plainte retrouvée chez 10% à 33% de la population générale [12], [22]. Les patients admis pour la première fois en service de soins palliatifs ont une forte chance d'être constipés [12].

Tableau 4 : Incidence de la constipation sous opioïdes chez des patients traités pour une douleur chronique cancéreuse.

Incidence de la constipation dans la population sous opioïdes	Méthode diagnostique de la constipation	Nombre de patients	Référence
40-70%			Cherny 2001 [46]
30%	Appréciation subjective		Choung 2008 [47]
45%	Pourcentage de patients avec moins de 3 selles par semaine	322	Probe [48]
47%		98	Tuteja 2010 [49]
23%	Question simple au patient	1610	Vainio 1996[27]
87%	Nombre de patients sous laxatifs		Sykes 1998 [50]

L'étude prospective de Choung et al. est biaisée par le faible nombre de patients ayant renvoyé leurs questionnaires. Il s'agit de patients ambulatoires traités par opioïdes depuis plus de 5 semaines pour une douleur cancéreuse ou non cancéreuse. Les résultats basés sur l'appréciation subjective des patients sont : 35% de difficultés lors de l'évacuation contre 18% pour les patients sans opioïdes, 50% de douleurs abdominales contre 38% dans le groupe témoin. Une enquête réalisée via Internet (étude Probe) chez des cancéreux sous opioïdes a rapporté que 45% des patients avaient moins de 3 selles par semaines (20% des patients étaient dans ce cas avant l'instauration de l'opioïde) et 48 % se disent sévèrement constipés. Tous les patients interrogés sont sous laxatifs, dont la moitié en bithérapie. Un tiers des malades ont décidé de passer une prise, de réduire leur dose ou d'arrêter l'opioïde dans le but d'aller à la selle. D'après cette étude, les patients faisaient d'eux même des fenêtres thérapeutiques sans morphinique de deux jours par semaine. Ils sont alors moins nombreux à éprouver une constipation. Cependant cette enquête est soumise à de nombreux biais. Dans l'étude de Tuteja et al. on observe que la fréquence de la constipation augmente avec la durée du traitement opioïde, or les posologies des opioïdes augmentent également avec le temps.

Dans l'étude de Rhondali et al. , effectuée en soins palliatifs, après exclusion des patients avec un syndrome du côlon irritable, et diagnostic fait sur les critères de Rome III, la fréquence de la constipation est de 38%, dans une population prenant à 60% des opioïdes. Cette étude met en évidence une corrélation entre la prise d'opioïde et le diagnostic de constipation selon les critères de Rome III ($r = 0,25$; $P = 0,015$) [41].

La fréquence de la constipation est de 60% chez des patients âgés ou chez des patients cancéreux en fin de vie, qui ne prennent pas de morphinique [51]. L'étude de Sykes incluant 498 patients d'une maison de retraite [50] montre que 87% des patients sous morphiniques sont sous laxatifs, contre 63% des patients sans morphiniques.

Dans la douleur chronique non cancéreuse

Tableau 5 : Incidence de la constipation sous opioïdes chez des patients traités pour une douleur chronique non cancéreuse.

Incidence de la constipation dans la population sous opioïdes	Indication des opioïdes et méthode diagnostique de la constipation	Nombre de patients	Référence
40%	Moins de 3 selles par semaine	76	Pappagallo 2001 [28]
15%	Douleur non cancéreuse, type arthrite ou musculaire (revue)	5546	Moore 2005 [52]
16%	Douleur non cancéreuse, type arthrite ou musculaire (revue)	6019	Furlan 2006 [53]
41%	(revue)	673	Kalso 2004 [24]
33%	Douleur neuropathique, quel que soit son origine		Eisenberg 2006 [54]

Dans les revues de Moore et de Furlan, l'incidence de la constipation faible peut s'expliquer par l'inclusion d'études avec le tramadol et le dextropropoxyphène [52], [53].

Dans la méta-analyse de Kalso, 41% des patients traités par opioïdes éprouvent une constipation contre 11% des patients sous placebo [24]. Le NNH (number needed to harm) de la constipation est de 4,2, autant que celui relatif à l'apparition des nausées [54].

Dans la douleur aigüe

Une étude chez 915 patients venant de se faire opérer et recevant des opioïdes relève une fréquence de la constipation de 22% (mode de diagnostic inconnu) [56]. Une étude chez des patients de soins intensifs sous fentanyl intraveineux trouve une fréquence de la constipation résistante aux laxatifs de 17% (absence de selles depuis 72h), après échec d'une bithérapie laxative per os bien menée (séné + docusate sodique). Dans d'autres références, le pourcentage de patients résistants aux laxatifs varie entre 40% et 50% [57] [58]

En conclusion, de nombreux facteurs de risques autres que l'opioïde entrent en ligne pour le diagnostic d'une constipation lors d'une pathologie avancée [12] [55]. La constipation spécifiquement induite par les opioïdes semble toucher environ ¼ des patients sous opioïdes.

2.1.2.6 Traitements actuels de la constipation induite par les opioïdes

La SFAP émet des recommandations détaillées en 2009. Elle propose en prévention de la constipation sous opioïdes une monothérapie laxative systématique. En curatif, la SFAP propose une bithérapie laxative associant un agent osmotique et un agent stimulant [25].

L'un des soucis de la constipation induite par les opioïdes est la diminution de la motilité digestive (allongement du temps de transit). Les thérapeutiques sélectionnées vont agir sur cette composante. Les laxatifs stimulants et osmotiques recommandés augmentent l'activité propulsive et stimulent la motilité digestive [59]. La néostigmine et la prostigmine en tant que péristaltogènes, sont recommandées par la SFAP. La naloxone est commercialisée en association dans le TARGINACT. D'autres prokinétiques sont en développement. Parmi eux, la lubiprostone, le prucalopride, le linaclotide ou le nalexogol (un antagoniste μ) n'ont pas encore démontré d'efficacité dans l'OIC [4], [60], [61]. Enfin, un tiers des patients cancéreux sous opioïdes ont une constipation distale et ont besoin de laxatifs rectaux [5]. Sont à éviter en situation de soins palliatifs : les laxatifs de lest, qui agissent par « gonflement », et peuvent précipiter une obstruction digestive ; la paraffine, qui peut provoquer une pneumopathie lipoïde chez le patient alité.

2.2 LA METHYLNALTREXONE (RELISTOR®)

Dans son AMM, la méthylnaltrexone est commercialisée pour contrer l'effet indésirable principal de la morphine et des opioïdes : la constipation. L'AMM détaille : la constipation induite par les opioïdes chez un patient relevant du médecin des soins palliatifs.

La présence de récepteurs μ des opioïdes dans le tractus digestif est découverte dans les années 1980. Les axes de recherche sont à ce moment les médicaments prokinétiques - cholinergiques (prostigmine, neostigmine), les antagonistes morphiniques recensés (naloxone, naltrexone). Les prokinétiques sont toujours utilisés dans cette indication, en dernière intention au vu de leur tolérance médiocre, notamment cardiaque [62].

Dans les années 1990, l'équipe de chercheurs du département d'anesthésie et des soins intensifs de l'université de Chicago, en lien avec le laboratoire industriel Wyeth Pharmaceuticals teste la méthylbuprénorphine dans la constipation induite par les opioïdes et l'iléus post-opératoire. Au cours des années 2000, la méthylbuprénorphine, en développement, est en compétition avec un autre antagoniste aux propriétés équivalentes, l'almivopan. Deux essais de phase III concluants en soins palliatifs conduisent à la commercialisation de la méthylbuprénorphine en 2008 aux Etats-unis sous le nom de RELISTOR, en même temps que l'almivopan (ENTEREG), qui sera retiré du marché suite à la revue de son profil de sécurité, notamment cardiaque et digestif.

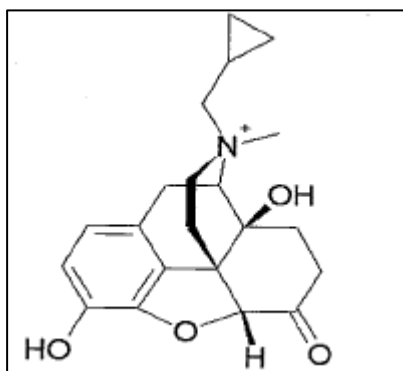
Les progrès dans la connaissance des récepteurs opioïdes ont dès le début orienté les recherches vers des domaines différents. Wyeth teste la méthylbuprénorphine dans l'iléus post-opératoire, dans la récupération de la nutrition entérale des patients de soins intensifs, et dans le « narcotic bowel syndrome ». Pfizer rachète Wyeth Pharmaceuticals en 2009.

Le prix d'une injection de RELISTOR s'élève à 31,10 € ttc [63]. Une semaine de traitement coûte 93,3 € ttc. Le flacon est conservé entre 20°C et 25°C ; des exceptions sont possibles entre 10°C et 30°C [64].

2.2.1 PHARMACOLOGIE : Pharmacocinétique et Pharmacodynamie

Les données suivantes sont issues du Résumé des caractéristiques du Produit de l'EMA [65] et de la FDA [64], du Compendium suisse des médicaments ainsi que d'une revue sur la pharmacocinétique du médicament de 2011 [68].

Figure 6 : Formule de la méthylbuprénorphine, présente en solution sous forme de sel de bromure. L'azote chargé positivement empêche la molécule de passer la barrière hémato-encéphalique [65].



Il s'agit d'un dérivé de la buprénorphine, qui, comme elle, est utilisé en thérapeutique en tant qu'antagoniste des opioïdes. L'azote est chargé positivement, ce qui empêche la méthylbuprénorphine de passer la barrière hémato-encéphalique.

La méthylalnalreuxone est commercialisée en solution sous-cutanée de 0,6 ml à une concentration de 20 mg/ml de méthylalnalreuxone sous sa forme base. La posologie du RCP est également exprimée sous la forme de méthylalnalreuxone base (**Annexe 3**).

La posologie recommandée par le RCP est d'une injection sous-cutanée de 8 mg pour les patients entre 38 kg et 61 kg, et de 12 mg pour les patients entre 62 kg et 114 kg (doses thérapeutiques : de 0,10 à 0,20 mg/kg). En dehors de ces bornes, la posologie recommandée est de 0,15 mg/kg. La fréquence d'administration est d'une fois tous les deux jours, avec la possibilité de renouveler l'injection dans les 24 h si la première injection n'est pas efficace. La SFAP recommande le RELISTOR en deuxième intention après échec de la bithérapie laxative [25].

Tous les paramètres pharmacocinétiques présentés ci-dessous ont été étudiés chez des sujets jeunes et en bonne santé. Seul un volontaire sur 119 volontaires avait plus de 60 ans. L'influence de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques a été estimée par une régression linéaire. Il semble ne pas y avoir d'influence notable de l'âge, en termes de sécurité d'utilisation, d'après les conclusions de la FDA. L'agence appelle cependant à la vigilance, car l'extrapolation de données du sujet en bonne santé vers des patients de soins palliatifs et âgés reste aléatoire [64].

Il y a eu quelques problèmes avec les essais de phase I. Les données des essais chez les patients insuffisants rénaux et chez les patients insuffisants hépatiques, de l'essai sur les métabolites sont biaisées par une limite de détection des tests trop proche de la concentration sanguine de méthylalnalreuxone. Ainsi du résultat de la demi-vie, qui va de 6 h à 13 h selon les essais. La FDA a considéré ce soucis comme acceptable [64].

2.2.1.1 Pharmacocinétique

2.2.1.1.1 Absorption

L'absorption par la voie sous-cutanée est dose dépendante. La biodisponibilité augmente proportionnellement avec le volume total injecté en sous-cutanée, et passe de 58% à 98% pour des doses de 0,10 mg/kg à 0,40 mg/kg. L'augmentation du volume d'injection modifie probablement la fixation du médicament aux protéines tissulaires. C'est pourquoi la FDA suggère de ne pas administrer la méthylalnalreuxone SC en même temps qu'un volume important de soluté. La concentration maximum dans le sang est atteinte en 30 minutes [64].

La méthylalnalreuxone étant chargée positivement, certaines interactions de contact pourraient exister, telles que celles avec les fluoroquinolones ou les tétracyclines.

Le sel de bromure, ici sous forme de méthyl-naltrexone bromure, sert couramment en galénique. L'ion bromure est anticonvulsivant à très fortes doses (toujours utilisé en Allemagne dans les épilepsies rebelles).

La voie injectable n'a pas l'AMM [78], [114], [132]. La voie per os a fait l'objet de recherches galéniques afin d'améliorer l'efficacité, sans succès. De par sa charge positive, la molécule, très hydrophile, ne passe pas la barrière digestive [66]. La méthyl-naltrexone semble agir par un effet direct sur la paroi digestive, avec une efficacité inconstante [67]. A de fortes doses en per os, le RELISTOR semble efficace sur la constipation [67].

2.2.1.1.2 Distribution

La N-méthyl-naltrexone, grâce à son ammonium quaternaire polarisé, ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

D'après le RCP européen, le volume de distribution à l'équilibre est de 1,1 L/kg, rendant compte d'une distribution faible de la méthyl-naltrexone dans les tissus. Il s'agit du volume de distribution obtenu à partir de 119 sujets et après injections répétées de méthyl-naltrexone à 0,45 mg/kg [65]. Après une injection unique de méthyl-naltrexone à 0,30 mg/kg, le volume de distribution est de 7,92 L/kg, indiquant une distribution large de la méthyl-naltrexone dans les tissus [64]. Le volume de distribution est le reflet approximatif de l'imprégnation du corps.

Une fois entrée dans le compartiment sanguin, la méthyl-naltrexone se fixe faiblement sur les protéines plasmatiques (< 20%) [64]. Il n'y a vraisemblablement pas de compétitions avec d'autres médicaments se fixant sur les protéines plasmatiques, ou de conséquences liées à une hypoalbuminémie. La méthyl-naltrexone peut modifier la phase d'absorption des thérapeutiques associées en per os, par modification du transit (augmentation de la vitesse du transit et donc de l'absorption). Ce type d'interaction n'a pas été mis en évidence, mais rien ne peut exclure son existence. Une attention particulière vis-à-vis des thérapeutiques à marge étroite administrées en per os est bienvenue (immunosuppresseurs, etc...)

2.2.1.1.3 Métabolisation

La molécule est faiblement métabolisée par le foie (< 20%). L'effet pharmacocinétique en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée est modeste [64]. Le RELISTOR n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère [65].

La N-déméthylation de la méthylbaltrexone est d'intérêt de par la formation de baltrexone, qui peut entrer dans le système nerveux central. Il est démontré que 2 mg de méthylbaltrexone injectée chez l'homme n'est que très faiblement N-déméthylée en baltrexone dans le sang. Un seul patient sur les cinq patients de l'étude dépasse juste le seuil de détection de la méthode utilisée [69]. Il est possible qu'à plus forte dose, cette métabolisation s'effectue. Elle pourrait ainsi expliquer l'effet antagoniste de la méthylbaltrexone observé à de fortes doses chez l'animal. Chez l'homme, ce type d'étude n'a pas été conduit. Cependant, dans les essais de mise sur le marché, l'absence d'effets centraux de la méthylbaltrexone sur l'analgésie ou sur le syndrome de manque a infirmé la distribution périphérique de la méthylbaltrexone et sa faible métabolisation. Les autres métabolites sont anodins [65].

In vitro, la méthylbaltrexone a un effet inhibiteur modeste sur l'isoenzyme CYP 2D6. La variabilité génétique des individus par rapport à cette enzyme n'a par contre pas été étudiée, et pourrait expliquer certaines différences entre les individus [64].

2.2.1.1.4 Elimination

La demi-vie plasmatique est comprise entre 6 et 9h [65] ou 8 et 13 h [70] et suit un modèle multi-compartimental. La pharmacocinétique est linéaire (dose-dépendante).

Il n'est pas montré d'accumulation de la molécule en cas d'administrations répétées tous les 2 jours. La principale route d'élimination, à hauteur de 60%, est rénale [65].

Il est mis en évidence une grande variabilité du temps d'élimination du médicament. La FDA note une grande demi-vie inexplicquée chez quelques volontaires [64 ; page 64].

Dans l'étude de Kotake 89, la demi-vie d'élimination varie entre 4h et 20h pour un échantillon de 4 patients [69]. La sécrétion active de la méthylbaltrexone est importante, à hauteur de 2 à 4 fois la clairance de la créatinine. La variabilité des demi-vies est alors attribuée aux différences de capacités rénales de sécrétion et de filtration. Ceci doit entraîner une grande prudence dans le maniement de la molécule chez des patients dont la fonction rénale est imparfaite. D'après une étude chez l'insuffisant rénal sur 32 patients, la FDA prend la décision de réduire la posologie de moitié chez les patients dont la clairance de la créatinine est sous la barre des 30 ml/min. L' $AUC_{0-\infty}$ est doublée chez ces patients. Pour les patients insuffisants rénaux légers et modérés, la FDA, l'EMA et le fabricant ne recommandent pas de diminution de posologie. Les arguments sont l'absence d'une réponse dose-dépendante à la méthylbaltrexone et la tolérance correcte du médicament chez ces patients. Cependant l' $AUC_{0-\infty}$ de l'insuffisant rénal modéré est presque de 2 fois celle du sujet dont la fonction rénale est normale. Chez les patients ayant une clairance < 30 ml/min, il est recommandé de diminuer de 12 mg à 8 mg la posologie du RELISTOR, ou de diviser par 2 la dose dans les autres cas. Les médicaments activement sécrétés par le rein, ou les médicaments toxiques du rein, sont potentiellement dangereux

avec la méthylⁿaltrexone [71]. Les interactions éventuelles avec les médicaments altérant la fonction rénale sont à surveiller, dont les AINS (conseillé par la FDA) [65].

En conclusion, la méthylⁿaltrexone est préférablement évitée dans les solutions d'hydratation en sous-cutanée. On note une interaction avec le cytochrome 2D6 (fluoxétine, paroxétine), une possible diminution de l'absorption des autres médicaments per os. Enfin et surtout elle est à utiliser avec précaution chez le patient dont la fonction rénale est fragile, et avec vigilance avec des médicaments néphrotoxiques ou qui empruntent un processus d'élimination actif.

2.2.1.2 Pharmacodynamie

Les récepteurs aux opioïdes sont des récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G, qui sont activés dans les conditions physiologiques par les opioïdes endogènes. La méthylⁿaltrexone est un antagoniste sélectif des récepteurs μ opioïdes d'action périphérique. Elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Elle est 120 fois moins puissante sur le récepteur δ et 8 fois moins puissante sur le récepteur κ que sur le récepteur μ [17]. Elle se lie avec 100 fois moins de puissance que l'alvimopan sur les récepteurs opioïdes. L'antagonisme de la méthylⁿaltrexone est dose-dépendant et réversible [68]. De par l'antagonisation des récepteurs μ périphériques digestifs, la méthylⁿaltrexone provoque la reprise du transit. **C'est pourquoi elle est contre-indiquée chez les patients ayant un risque connu ou suspecté d'obstruction mécanique du tractus digestif (ou un abdomen chirurgical aigüe) [65].**

2.2.2 EFFICACITE DU RELISTOR

D'un point de vue pharmacologique, la sélectivité de toute molécule sur un seul récepteur peut réduire son efficacité dans une pathologie complexe. La méthylⁿaltrexone est en effet sélective des récepteurs μ aux opioïdes. Les agents non sélectifs, tels les laxatifs, qui agissent sur plusieurs cibles du processus physiopathologique (coordination motrice, sensibilité et réflexes) seront avantageux par rapport à des agents sélectifs. D'autre part, le profil de sécurité des molécules à cibles multiples semble meilleur [72]. Mais il est plus difficile de prévoir leur tolérance. L'avancée des connaissances dans le domaine de la constipation a pour objectif d'identifier les patients répondeurs à la thérapie sélective [38].

2.2.2.1 Résultats

41 essais cliniques concernant la méthylⁿaltrexone sont recensés dans la base Clinicaltrial.gov. Sont retrouvés dans la base Pubmed : 3 essais cliniques de phase III [73], [74], [75] incluant 33, 154 et 133

patients, 2 essais cliniques de phase IV [76], [77] incluant 460 et 1034 patients. Ils répondent aux critères de sélection. 2 méta-analyses sont retrouvées [60], [78].

2.2.2.1.1 Essais de phase III et IV

Méthodologie des essais

Concernant les 2 essais de mise sur le marché, les patients reçoivent une dose initiale quotidienne moyenne en équivalent morphine par voie orale de 172 mg depuis au moins deux semaines avec des doses stables depuis au moins 3 jours [78]. Les patients souffrent d'une constipation définie par moins de 3 selles dans la semaine précédente ou par une absence de selles depuis 2 jours. Tous les patients sont sous laxatifs. Le traitement laxatif doit être stable depuis au moins trois jours. Les lavements sont interdits 4h avant et après l'injection, mais autorisés le reste du temps. Le régime laxatif propre à chaque patient est poursuivi durant l'étude, des modifications du traitement laxatif sont possibles [75].

Résultats

Tableau 6 : Efficacité du RELISTOR et de la Naloxone [60], [74], [75], [76], [77].

Efficacité du RELISTOR versus Placebo à 4h	48% versus 15%	[75]
Risque Relatif de ne pas répondre au RELISTOR	0,79 (95% CI : 0,70-0,88)	[60]
NNT (number needed to treat) du RELISTOR	3 (95% CI : 2-10)	[60]
NNT (number needed to treat) de la Naloxone	4 (95% CI : 3-5)	[60]

Environ un patient sur deux va à la selle à 4 h du RELISTOR, contre un sur dix environ lorsque le placebo est injecté [75]. Au bout de la première semaine de traitement, il y a autant de patients dans les deux groupes qui restent « constipés » sur la base de moins de trois selles par semaine (30% des patients) [75]. Au bout des deux semaines de l'essai, en moyenne 7 patients sur 10 du groupe méthylbuprénorphine sont allés plus de trois fois à la selle par semaine, contre 1 patient sur 2 dans le groupe placebo. Parmi les patients qui ne répondent pas à la première dose de méthylbuprénorphine, 34% d'entre eux répondent à la deuxième dose. Si l'on prend en compte le ressenti des patients, qui est un critère valable en soi, la satisfaction du patient par rapport à son transit est améliorée au bout de deux semaines dans le groupe méthylbuprénorphine par rapport au groupe placebo (75% versus 37%) [79]. Un quart des patients pour qui une dose à 0,15 mg/kg pendant une semaine était inefficace répondent à une dose de 0,30 mg/kg, réponse évaluée après 3 injections [78]. La réponse ne semble pas dépendre

de la dose de méthylbuprénorphine d'après le premier essai en doses uniques [74]. La réponse ne dépend pas de la dose de morphinique initialement prise par le patient [78].

Concernant les 2 essais conduits en post-AMM, le premier essai, sur 460 patients et sur 8 semaines retrouve une efficacité identique aux essais de mise sur le marché chez des patients exclusivement non cancéreux [76]. Un essai de phase IV incluant 1034 patients, dont 477 patients pendant un an, conclue que l'effet de la méthylbuprénorphine est stable dans le temps [77], [80].

2.2.2.1.2 Autres essais

Un essai incluant 804 patients a étudié l'efficacité du RELISTOR en per os versus placebo. Les résultats d'efficacité sont décevants [81]. Enfin, un essai récent chez des volontaires sains a mis en évidence une absence d'efficacité du RELISTOR à réverser l'effet pro-constipant de la codéine en traitement ponctuel [82].

2.2.2.2 Discussion sur les essais

Les essais cliniques amènent une discussion sur leur méthodologie.

Lorsque la méthylbuprénorphine est efficace, elle l'est de manière immédiate, dans la demi-heure suivant l'injection. Sur le long terme, un traitement de 3 injections par semaine sur 2 semaines (avec possibilité d'augmenter les doses de méthylbuprénorphine) n'est spécifiquement efficace que pour 3 patients sur 10, en soustrayant l'effet placebo. L'heure de l'injection du traitement n'est pas précisée : une injection en post-prandiale est-elle plus efficace, que ce soit un placebo ou non ? Seulement 1/3 des patients sélectionnés sont sévèrement constipés.

La méthylbuprénorphine ne diminue pas la consommation en laxatifs per os. Au cours des 2 semaines de traitement, celle-ci augmente même, que ce soit dans le groupe placebo ou méthylbuprénorphine. Il n'est pas démontré que la méthylbuprénorphine prévienne la sortie manuelle d'un fécalome. Cependant, elle réduit légèrement le recours aux lavements sur les 2 essais de phase III et sur un essai de phase IV [71][84]. On trouve d'autres incertitudes telles que l'absence de contrôle sur les traitements associés pro-constipants.

On ne sait pas si la méthylbuprénorphine est efficace lorsque la bithérapie laxative est inefficace. De même, on ne sait pas si les patients répondeurs à la méthylbuprénorphine sont en fait répondeurs à une bithérapie laxative bien menée. Voici une hypothèse qui n'a pas été étudiée : les patients résistants aux laxatifs sont-ils également résistants à la méthylbuprénorphine ? La méta-analyse d'un groupe de la Collaboration Cochrane, méthylbuprénorphine versus laxatifs dans la constipation induite par les opioïdes,

n'a pas assez de données d'évaluation pour préférer la méthylalnaltrexone à un laxatif [78]. En regard, le picosulfate de sodium, un laxatif stimulant, est efficace chez 15 patients, sur les 20 patients d'un essai. [83] [78].

2.2.2.3 Avis d'instances étatiques

L'AMM européenne du RELISTOR est accordée le 2 juillet 2008. La commercialisation est effective en France un an plus tard. Le médicament obtient un SMR (service médical rendu) de niveau important. La Commission de la Transparence regrette cependant dans les essais de mise sur le marché que le critère de reprise du transit à 48h, qui est cliniquement pertinent, n'ait été qu'un critère secondaire. Les différences d'efficacité entre la méthylalnaltrexone et le placebo diminuent à 48h (70% d'efficacité sous méthylalnaltrexone contre 50% d'efficacité sous placebo) sans que soit précisé si les laxatifs ont été permis. La Commission écrit : « Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important. [...] Au vu des données disponibles (faible efficacité versus placebo, faible qualité de la démonstration), il n'est pas attendu de la spécialité RELISTOR d'impact en termes de morbidité et de qualité de vie. [...] Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité RELISTOR. » L'ASMR (amélioration du service minimal rendu) est mineure (ASMR IV). La population cible de RELISTOR est estimée à un maximum de 15 000 patients par an en France [58].

Le CEDAC (Canadian Expert Drug Advisory Committee) au Canada émet de nombreuses critiques. Il recommande de ne pas lister la méthylalnaltrexone. Selon ses conclusions, il manque une étude comparative avec une thérapeutique laxative. Les essais incluent de nombreux patients qui ne sont pas sévèrement constipés. Un tiers des patients n'ont lors de l'inclusion qu'un seul laxatif de prescrit, au lieu de 2 dans les recommandations. Les durées d'étude sont faibles, un essai est en dose unique, l'autre sur 2 semaines. Une échelle subjective non validée a été utilisée pour recueillir l'impression des patients et des cliniciens. Dans l'utilisation des thérapies de secours, les lavements et traitements évacuateurs, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les 2 groupes (à la différence de l'avis de la revue Prescrire) [75], [85].

L'agence de santé norvégienne conclue en l'intérêt thérapeutique et éthique du RELISTOR. Cependant le médicament est problématique d'un point de vue financier, de par son coût élevé. Des études de coût financées par Pfizer ont conclu en l'intérêt du RELISTOR dans la stratégie de soin [85], [86].

Le NHS (National Health Service) britannique est positif et recommande l'utilisation du RELISTOR en médecine générale [87].

Les auteurs de deux méta-analyses concluent, sur la base des essais de phase III et IV, qu'il y a assez de preuves en faveur d'une efficacité ponctuelle du RELISTOR. Son efficacité semble durer dans le temps [77] [60]. Le RELISTOR semble intéressant chez les patients dont la bithérapie laxative est inefficace [78].

2.2.2.4 Utilisation hors AMM

2.2.2.4.1 Le « Narcotic Bowel Syndrome »

Bases physiopathologiques de l'hyperalgésie sous opioïdes

Le traitement opioïde prolongé peut entraîner une douleur abdominale. Elle peut être expliquée par l'hyperalgésie induite par les morphiniques dont nous allons détailler les mécanismes [90].

En temps « normal », une lésion des tissus conduit à la formation d'une soupe inflammatoire avec recrutement de leucocytes producteurs d'opioïdes endogènes. L'accessibilité des récepteurs opioïdes μ , δ , κ sur les extrémités neuronales est augmentée. Ils activent la voie anti-nociceptive à l'origine de l'effet recherché des opioïdes. Or, certains récepteurs opioïdes sont sensibilisés par des stimulations répétées (lors de blessures ou d'inflammation) [120]. Au niveau cellulaire, les IPANs (intrinsic primary afferent neurons) pourraient faire remonter les informations de nociception via des interactions avec des neurones extrinsèques [121]. Il s'agit d'environ 20% du demi billion de neurones entériques qui participent aux réflexes locaux et fonctionnent en circuit fermé. Ils ont de multiples dendrites, et pour moitié se projettent dans le plexus myentérique. Un autre contingent de neurones semble important dans la nociception digestive. Il s'agit des neurones de la voie spinale (sympathique) ayant des afférences dans le mésentère. Au niveau des neurotransmetteurs, les modèles expérimentaux actuels sont limités à la douleur inflammatoire. A partir de ce modèle, il a été mis en évidence que l'activation prolongée des nocicepteurs amène une modification chimique du milieu. Ceci abaisse le seuil d'activation des nocicepteurs. Il y a alors allodynie [121].

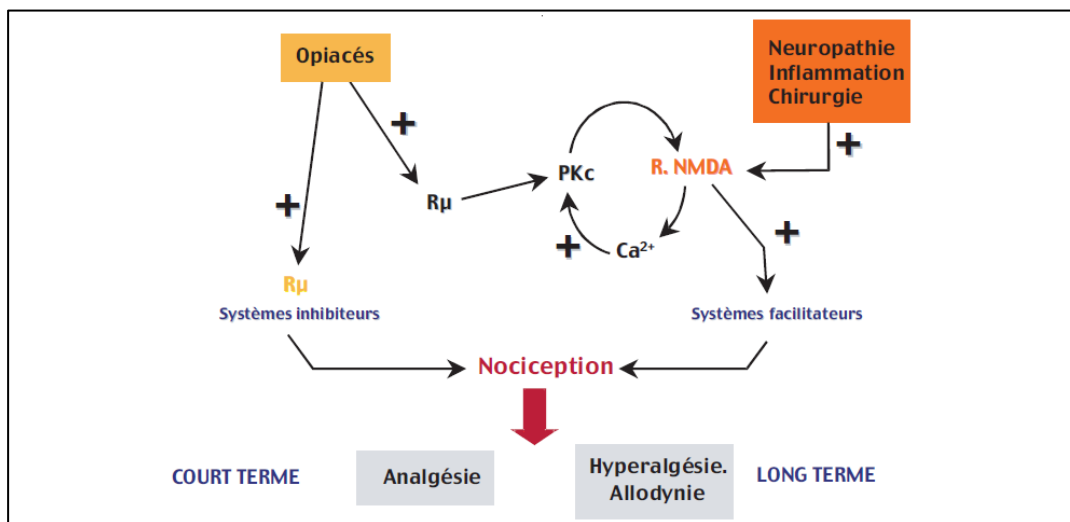
L'exposition chronique aux opioïdes provoquerait des adaptations dans le système nerveux central et périphérique (**Figure 6**). Pour expliquer l'hyperalgésie, il existe différentes théories :

- l'administration d'un opioïde exogène stoppe le recrutement des leucocytes producteurs d'opioïdes endogènes et supprime la voie endogène antinociceptive [88],
- une surstimulation des récepteurs opioïdes amène la protéine Gi/Go à l'état excité Gs, qui est pronociceptive,

- la sécrétion de dynorphine, pronociceptive, est activée au niveau de la moëlle épinière [89], [90],
- les cellules gliales de la corne dorsale de la moëlle épinière subissent des remaniements, avec augmentation du NMDA et diminution des récepteurs glutamates consécutifs à des changements périphériques (inflammation, activation des récepteurs opioïdes, blessure) ou centraux (stress) [90],
- une voie descendante avec l'implication de la médulla ventrolatérale rostrale du système nerveux central augmente le message nociceptif [89].

En conclusion, les opioïdes utilisés en chronique entraînent des phénomènes de tolérance et d'hyperalgésie, à l'origine d'une reprise de la douleur.

Figure 7 : Le système de la nociception est la résultante d'un équilibre entre des systèmes inhibiteurs (effet analgésiant) et facilitateurs (effet hyperalgésiant) [91].



Epidémiologie, diagnostic, traitement

Entre 6% et 9% des patients sous opioïdes sont diagnostiqués avec un syndrome digestif des opioïdes selon 2 études [92], [93]. Le syndrome digestif des narcotiques n'est pas répertorié dans la classification internationale des maladies (ICD). La douleur est prédominante et elle augmente en intensité et en durée malgré l'escalade thérapeutique. La prise d'opioïdes est chronique (> 4 semaines) ou aiguë à très forte dose. Il s'agit d'un diagnostic par défaut [90]. Ce syndrome doit être différencié de la gastroparésie généralisée et de la constipation [94]. Plusieurs séries de cas cliniques rapportent l'efficacité de l'arrêt des opioïdes pour traiter le syndrome digestif des opioïdes [90], [95], [96], [97].

4 patients ont été traités avec succès avec le RELISTOR [98] (mais présence de douleurs abdominales).

2.2.2.4.1 Le syndrome d'Ogilvie

Le syndrome d'Ogilvie est une dilatation idiopathique du côlon en dehors de toute obstruction. Il se développe chez des patients hospitalisés ayant de sévères comorbidités. On l'observe plutôt en soins palliatifs. Il existe un risque élevé de perforation lorsque la distension colique est prononcée. La motilité colique défaillante pourraient venir d'une altération du muscle colique, d'une diminution de la fonction des cellules pacemaker de Cajal et des cellules nerveuses, et de déséquilibres entre transmissions opioïdes, sérotoninergiques et cholinergiques. Un case report est rapporté dans la littérature. Le patient a été soulagé dans l'heure suivant l'injection de méthyl-naltrexone, après échec de la néostigmine [99]. Cependant, l'utilisation de RELISTOR dans ce contexte fait aujourd'hui l'objet d'une recommandation de mise en garde, suite à des cas de perforations digestives [134].

2.2.2.4.2 Situation post-opératoire

2.2.2.4.2.1 *Iléus fonctionnel après opération abdominale*

La méthyl-naltrexone n'est pas commercialisée dans cette indication. Les deux études de phase III sont décevantes, alors même qu'un autre antagoniste testé dans la même situation, l'alvimopan est efficace. L'alvimopan est plus puissant que la méthyl-naltrexone, et peut-être par-là même plus efficace dans cette indication [100].

2.2.2.4.2.2 *Utilisation en soins intensifs*

La moitié des patients ventilés mécaniquement en situation critique ont une hypomobilité gastrique, une diminution de la vidange gastrique et une diminution des complexes moteurs migrants [101]. Les conséquences en sont l'intolérance à la nutrition entérale. L'intestin s'atrophie, la perméabilité de la muqueuse augmente, pouvant conduire à la translocation des bactéries digestives et de facteurs endoluminaux vers la circulation générale. C'est pourquoi la reprise rapide de la nutrition entérale est d'importance pour ces patients.

Dans une étude, le RELISTOR est efficace pour 7 des 8 patients, contre aucun des patients recevant un protocole de lavement. Le temps de récupération de la nutrition entérale est légèrement plus rapide chez les patients sous méthyl-naltrexone [102].

2.2.2.4.3 Utilisation en pédiatrie et néonatalogie

3 case reports ainsi qu'une série de 55 jeunes patients semble rapporter l'efficacité et la sécurité du RELISTOR [103], [104], [105], [106]. Pour un patient, le RELISTOR, administré par la sonde de gastrostomie, n'est pas efficace [107].

2.2.3 SECURITE D'UTILISATION DE LA METHYLNALTREXONE

Dans le contexte politique et organisationnel actuel, la définition de la sécurité du médicament prend toute son ampleur. La recherche de l'information ne se fait jamais sans un doute sur sa qualité, son exhaustivité [108].

Le RELISTOR fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques depuis juin 2009 (car premier médicament antagoniste périphérique des récepteurs μ), se concrétisant par:

- des mesures d'évaluation des risques de survenue d'événements gastro-intestinaux ainsi que dans des populations spécifiques : mise en place de 2 études d'efficacité (versus placebo) et de sécurité d'emploi. Ces études sont les 2 études de phase IV [76], [77].
- Des mesures d'évaluation des risques potentiels d'une utilisation hors AMM, notamment 2 études d'utilisation menées en Europe et aux Etats-Unis. Le laboratoire semble vouloir élargir l'AMM aux domaines hors soins palliatifs.

En 2009, 20 000 patients dans le monde ont reçus du RELISTOR [133].

En septembre 2010, le RCP du RELISTOR est modifié suite à une alerte de pharmacovigilance par rapport à des cas de perforations digestives. En septembre 2011, le RELISTOR est inscrit à la liste des médicaments sous surveillance renforcée.

2.2.3.1 Synthèse des données bibliographiques

2.2.3.1.1 Méthodologie de la recherche

Sont recherchées toutes les études dans lesquelles la méthyl-naltrexone est administrée chez l'homme, ainsi que les méta-analyses et les analyses de sécurité.

La recherche est effectuée sur les bases Cochrane, Pubmed, Inist, Web of Science, à partir des sommaires des principales revues concernées par le sujet. Le Martindale est consulté. Les informations des agences nationales sont recherchées. La base nationale de pharmacovigilance (juin 2012), la base de pharmacovigilance de l'EMA sont interrogées [109].

Les effets indésirables sont recherchés. Les effets indésirables fréquents (> 5%) sont détaillés par classe d'organe. Les effets indésirables graves notés « related to the drug » sont rapportés.

2.2.3.1.2 Résultats

Le RCP de l'EMA, la Revue Clinique et Pharmacologique de la FDA ([65], [64]) et 42 références sont retrouvées dans les différentes indications du RELISTOR : la constipation induite par les opioïdes, l'iléus post-opératoire, le syndrome des narcotiques, la facilitation du retour à la nutrition entérale en post-opératoire, le syndrome d'Ogilvie, la constipation induite par les opioïdes chez un patient grand brûlé, la prévention des nausées et vomissements en post-opératoire d'une chirurgie gynécologique, la rétention urinaire secondaire aux opioïdes, le prurit sous opioïde). 4 méta-analyses sont retrouvées. Le PSUR (Periodic Safety Update Reports) de l'EMA (**Annexe 4**) et le rapport de l'interrogation de la base de données de la banque nationale de pharmacovigilance sont inclus (**Annexe 5**).

2.2.3.2 Effets secondaires attendus au vu de la pharmacodynamie

2.2.3.2.1 Effets cardio-vasculaires

Tableau 7 : Effets cardio-vasculaires de la méthylaltréxone retrouvés dans la littérature.

<u>Effets</u>	<u>Occurrence</u>	<u>Références</u>
Allongement du QT	non	[64]
Troubles du rythme	1 patient Extrasystoles le jour de la première injection, La survenue de l'effet est jugée reliée au traitement par les auteurs, et de gravité sévère. La résolution est complète en 24h.	[76]
Hypotension	Effet dose-limitant Hypotension orthostatique transitoire chez des volontaires sains pour une dose IV de 0,65mg/kg - 1,25mg/kg. Les doses de plus de 0,50 mg/kg en sous-cutané ne sont pas recommandées (pour rappel, les doses recommandées par le RCP sont au maximum de 0,210 mg/kg).	[82], [68]

La naltrexone, de structure proche de la méthynaltrexone, ne fournit pas de preuve d'allongement du QT [109].

Certains essais de la méthynaltrexone conduits chez l'animal ont mis en évidence une altération de la transmission électrique du muscle cardiaque, une diminution de la pression sanguine dose-dépendante et une augmentation de la fréquence cardiaque. La méthynaltrexone a montré un allongement du QT chez le chien. Cependant, ces résultats sont difficilement interprétables pour l'homme [17].

L'étude effectuée pour le dossier de commercialisation du RELISTOR est rejetée. Une autre étude sur le QT est approuvée par la FDA [64].

Une notification de « cardiac failure congestive » est faite à la pharmacovigilance dans la période post-commercialisation, mais sans plus de description [SPUR].

En conclusion, de nouvelles preuves de la sécurité d'utilisation du RELISTOR sur le plan cardiaque seraient bienvenues. En effet, un autre médicament de la classe pharmacologique du RELISTOR expose à des troubles cardiaques préoccupants [110].

2.2.3.2.1 Effets locaux et effets allergiques

2.2.3.2.1.1 Réactions locales et générales

Des réactions cutanées locales surviennent sous méthynaltrexone.

2.2.3.2.1.2 Hyperhidrose

Cet effet n'a pas été détecté dans les essais de mise sur le marché mais rajouté après commercialisation dans le résumé des caractéristiques du produit [135].

2.2.3.2.2 Effets digestifs

2.2.3.2.2.1 Douleurs abdominales

Des essais avec l'alvimopan (un antagoniste périphérique aux récepteurs μ des opioïdes) n'ont pas démontré d'effets sur la réponse viscéromotrice induite par la nociception, ce qui pourrait suggérer que les récepteurs μ aux opioïdes périphériques ne régulent pas la sensibilité colique [17]. En pratique, l'alvimopan n'a pas provoqué plus de douleurs abdominales que le placebo, chez l'homme, mais dans des conditions de traitement opioïde ponctuel [112]. En ce qui concerne la naloxone chez l'homme, la fréquence de la douleur abdominale observée est de 7% (versus 5% dans le groupe placebo) [113].

Fréquence des douleurs abdominales

Tableau 8 : Fréquence des douleurs abdominales dans les essais cliniques de phase III et IV

	Fréquences des douleurs abdominales (%)		<i>n</i> =
	Groupe RELISTOR	Groupe placebo	
Essai de Portenoy [73]	45%	/	33
Essais de Slatkin et Thomas [118]	28%	10%	288
Essai de phase IV webster [77]	24%	Donnée non disponible	1034
Essai de phase IV Randazzo	16%	4%	460

La douleur abdominale est préoccupante dès les premiers essais chez des patients toxicomanes sous méthadone. Elle est toujours présente dans les essais cliniques qui suivent, et elle est observée en clinique.

Dans l'essai de Yuan 1999, chez 4 patients sous méthadone pour sevrage aux opiacés, 2 patients éprouvent des douleurs abdominales importantes imputées au traitement. Le premier patient les éprouve après chaque injection. La méthylbuprénorphine est injectée en intraveineux à forte posologie (0,45 mg/kg/jour pendant 7 jours) ; le deuxième patient subit de sévères crampes abdominales après la première injection, qui sont persistantes, et qui se résolvent immédiatement après une injection de morphine. Les troisième et quatrième patients ne reçoivent plus qu'une dose de 0,10 mg/kg, et ont de faibles crampes abdominales [114]. Dans l'essai de Yuan 2000, chez 22 patients sous méthadone, tous éprouvent des crampes abdominales faibles à modérées immédiatement après l'injection de méthylbuprénorphine, perçues comme une sensation d'exonération. Aucun patient sous placebo ne les ressent [115], [116].

Les méta-analyses effectuées sur les essais cliniques sont plutôt rassurantes sur les douleurs abdominales [78], [120]. Cependant, la douleur abdominale est un effet de classe significativement plus fréquent pour les antagonistes des récepteurs μ [120]. Le RELISTOR provoque plus de flatulences qu'un placebo [78]. Selon les 2 essais de mise sur le marché, 28% des patients sous RELISTOR ont une douleur abdominale contre 10% sous placebo [118].

Chez les 4 patients diagnostiqués avec un syndrome digestif des narcotiques, deux patients développent des douleurs abdominales dans l'heure suivant chaque injection, un autre patient arrête l'étude après un épisode de douleurs abdominales et rectales, de vomissements et nausées, et ceci 15 minutes après l'injection de RELISTOR [98].

Caractéristiques

La douleur abdominale est définie par les patients par le terme de « crampes abdominales ». La douleur abdominale est en majorité modérée en intensité [118]. Elle semble plus fréquente chez les patients pour qui la méthylbuprénorphine ou le placebo est efficace dans les 4 heures après l'injection, ce qui pourrait être en faveur d'un effet physiologique et non d'un potentiel syndrome de sevrage [118]. Dans un autre essai, elle apparaît indépendamment de l'efficacité du RELISTOR [119]. Les caractéristiques du patient (âge, genre, type de cancer, sévérité de la constipation, temps depuis la dernière laxation, dose d'équivalent morphine par jour, score de douleur général) n'influencent pas la survenue de la douleur abdominale. Seuls le stade OMS du patient et le fait que ce soit de la méthylbuprénorphine injecté et non du placebo semblent prédictifs de la survenue de cette douleur [118]. Sa fréquence de survenue diminue au cours des injections [118], [119]. Cette douleur n'est pas assimilable à une douleur évaluée par l'EVA (échelle visuelle analogique), car la douleur générale n'est pas modifiée par le RELISTOR [60], [78].

Bases anatomiques

On peut évoquer plusieurs hypothèses :

- une apparition variable entre les individus peut-être liée à la génétique [122].
- une douleur de type mécanique liée à la reprise du transit. Elle peut être prédictive d'un effet plus grave, tel une perforation digestive, chez les patients dont le tractus digestif est fragilisé (observée dans les notifications). Ou elle peut-être exacerbée par une hyperalgésie secondaire aux morphiniques. L'hyperalgésie semble survenir dès 4 semaines de traitement [123]. Chez l'animal, il semble exister une « sensibilisation latente » par des injections répétées de morphine, entraînant une hyperalgésie viscérale [124]. Il se peut que cette hyperalgésie soit augmentée lors de la reprise du transit sous RELISTOR.
- une douleur liée à un syndrome de sevrage. En effet, les patients toxicomanes des études de Yuan ont tous éprouvé une douleur abdominale après méthylbuprénorphine, ainsi que les cas du syndrome des narcotiques. Il s'agirait alors d'un effet de sevrage périphérique, correspondant à ceux observés avec la buprénorphine (douleur abdominale, diarrhée, douleurs musculaires, tachycardies) [125], [111].

Dans ces 2 cas, on peut supposer que la douleur abdominale sera plus fréquente chez les patients ayant depuis longtemps un traitement morphinique. Elle est peut être également plus fréquente chez des patients se plaignant déjà de douleur abdominale, qui peut être une expression de l'hyperalgésie sous morphinique.

Le RELISTOR expose à des douleurs abdominales, qui apparaissent indépendamment de facteurs identifiés. On peut supposer que les douleurs sont une manifestation d'un sevrage

périphérique ou d'une reprise du transit dans un contexte d'hyperalgésie sous morphinique. Dans ces cas, la durée de traitement par le morphinique peut être prédictive de leur apparition. Une diminution de la posologie du RELISTOR (< 0,10 mg/kg) a montré un intérêt chez certains patients.

2.2.3.2.2.2 Effets sur la sensation de faim et le tractus digestif haut

Au niveau digestif, la phase III du complexe migrant moteur interdigestif (CMM) coïncide avec le pic de sensation de faim. Les agonistes aux récepteurs μ sont impliqués dans le contrôle de la Phase III. La méthylbuprénorphine stimule la sensation de faim et la phase III du CMM chez 10 volontaires sains [126]. Sur l'œsophage, la méthylbuprénorphine augmentent le péristaltisme et la vitesse de progression de la nourriture chez quinze volontaires [127]. Le retard de la vidange gastrique dû aux opioïdes est d'origine central et périphérique, via les récepteurs μ . Les données sont contradictoires concernant l'effet de la méthylbuprénorphine sur la vidange gastrique [128].

Les nausées et vomissements sous RELISTOR ne semblent pas plus fréquents que sous placebo, selon 2 méta-analyses [78], [115]. Un essai clinique chez 120 patientes en post-opératoire, dont le critère principal est la réduction de l'incidence des nausées et vomissements après injection de RELISTOR, est décevant [129]. En comparant avec d'autres médicaments de la classe pharmacologique, on s'aperçoit que l'alvimopan (un antagoniste des récepteurs μ périphériques), provoque des dyspepsies.

Les données semblent rassurantes quant aux nausées et vomissements sous RELISTOR.

2.2.3.2.2.3 Diarrhées

Une diarrhée réactionnelle à l'antagonisation des morphiniques est observée chez les animaux [17]. Elle apparaît à des doses faibles pour l'alvimopan. Il a été observé des syndromes de sevrage digestifs avec ce médicament (ENTEREG), causant des diarrhées sévères chez des patients sous opioïdes en traitement chronique. C'est pourquoi l'alvimopan a été indiqué après un traitement opioïde ponctuel [23].

Dans l'essai de mise sur le marché du RELISTOR, les diarrhées sont de fréquence comparable dans le groupe méthylbuprénorphine et placebo (16% versus 17%) [75]. Dans le second essai de mise sur le marché, un cas de diarrhée sévère a conduit le patient à un choc cardiovasculaire et au décès. Il a été jugé relié au traitement par les investigateurs [74]. Les analyses des groupes de la Collaboration Cochrane ne trouvent pas de risque supérieur vis-à-vis de la diarrhée [78], [115]. La méta-analyse incluant les essais cliniques de phase IV, retrouve un risque significatif (NNH=30) [60]. Une notification de diarrhée avec déshydratation est faite au niveau de la pharmacovigilance européenne,

résolue sous réhydratation. Elle apparaît lors de la première injection. 6 autres cas de diarrhées sont rapportés [SPUR].

Le RCP est modifié après la commercialisation. Il précise d'arrêter le traitement en cas de diarrhée sévère et, élément nouveau, persistante. Le nombre estimé de patient « à traiter » avant d'observer l'effet est de 30.

2.2.3.2.3 Effets sur le système immunitaire

Le RELISTOR n'a pas montré d'effets carcinogènes chez l'animal [135].

La méthylalantrexone diminue l'activité de la protéine Src, importante dans les signaux entre le VEGF et l'EGF. L'action de la méthylalantrexone s'opposerait à l'angiogenèse in vitro [130]. C'est pourquoi les essais cliniques de phase IV de la méthylalantrexone ont comme critère secondaire : « rechute ou aggravation de la pathologie cancéreuse ». Il s'agit d'une question scientifique actuelle, non tranchée.

2.2.3.3 Effets secondaires autres

2.2.3.3.1 Perforations digestives

7 cas de perforations gastro-intestinales sont reportés par le système de détection des effets indésirables aux Etats-Unis dans l'année post-commercialisation, tandis que le nombre estimé de patients traités par RELISTOR sur cette période est de 14 000. Chaque cas est chronologiquement lié à l'injection de méthylalantrexone, dont 2 cas dans les 3h suivant l'injection. Au moins 4 patients ont éprouvé des douleurs abdominales avant la perforation. Il s'agissait de la première injection pour 4 des 7 patients. Les cas de perforation gastro-intestinales ont été reportés chez des patients en stade terminal de maladies avec des conditions associées à une réduction localisée ou diffuse de l'intégrité de la paroi du tractus digestif, tel qu'un cancer du côlon avec une hémicolectomie, un ulcère peptique, un volvulus, une sclérose latérale amyotrophique, une obstruction du rectosigmoïde, l'utilisation du bevacizumab. Les perforations rapportées concernent différentes régions du tractus digestif : l'estomac, le duodénum et le côlon. 4 patients sont décédés des suites de la perforation intestinale [131]. C'est pourquoi la FDA rajoute une mise en garde dans la notice du produit concernant les patients avec une atteinte de l'intégrité de la paroi digestive (cancer, ulcère peptique, syndrome d'Ogilvie).

10 cas de perforations digestives sont reportés par l'EMA [135]. L'EMA ajoute également en 2010 une précaution d'emploi concernant les situations de cancer, ulcère peptique, pseudo-obstruction [65].

Dans la base de pharmacovigilance française, une patiente décède suite à une souffrance grélique lors de la deuxième injection de méthylbaltrexone. Elle avait éprouvé des douleurs abdominales lors de la première injection, répétées lors de la seconde injection.

L'étude de sécurité de 2010 avec 466 patients et portant sur une année de traitement n'a pas mis en évidence de perforations digestives [80]. Les conclusions de l'EMA concernant la gestion du risque lié aux événements gastro-intestinaux sont rassurantes [133], [135]. Chez les patients colostomisés, avec un cathéter péritonéal, une maladie diverticulaire active ou une impaction fécale, le RELISTOR n'a pas été étudié [65].

Il est possible que le RELISTOR ait une activité prokinétique, qui chez les patients ayant une hypomobilité opioïdo-induite et une altération de la paroi digestive, entraîne un plus haut risque de perforation [131].

Selon les données obtenues depuis la mise sur le marché du produit, les patients atteints d'une maladie avancée et traités par RELISTOR peuvent être exposés à un risque accru de perforation gastro-intestinale s'ils ont une affection pouvant être associée à une diminution localisée ou diffuse de l'intégrité de la paroi intestinale ou prennent certains médicaments en association avec RELISTOR. Il s'agit entre autres d'affections comme les tumeurs malignes du tube digestif, les ulcères du tube digestif, une pseudo-obstruction, et le syndrome d'Ogilvie, ainsi que de médicaments comme le bevacizumab (AVASTIN), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les stéroïdes. En cas d'apparition de symptômes abdominaux graves et persistants et/ou d'aggravation de symptômes abdominaux existants, le traitement doit être réévalué.

2.2.3.3.1 Vertiges

Les vertiges sont significativement plus fréquents chez les patients sous méthylbaltrexone dans les essais de mise sur le marché ($OR = 4,35$, $IC_{95\%} = [1,04; 18,18]$) [78].

2.2.3.3.2 Autres effets inattendus

Une syncope, un délire, une pancréatite, surviennent dans les essais de l'AMM et sont imputés au traitement par les investigateurs [73], [74], [76].

2.2.3.4 Balance bénéfice-risque du RELISTOR à partir de la littérature

Le RELISTOR semble être assez bien toléré, hormis certains effets identifiés dans les méta-analyses : des douleurs abdominales [85], des diarrhées [60], des flatulences et des vertiges [78]. Le RELISTOR est arrêté pour cause d'effet indésirable chez 15% des patients [77].

Il existe un doute quant à des effets rares (effets cardiaques, perforations digestives). 2 études de sécurité ont été demandées à la firme dans le cadre du plan de gestion des risques, afin de réévaluer les effets gastro-intestinaux. Elles incluent 1500 patients, dont 400 patients sur un an. La sécurité d'utilisation est validée suite à la réévaluation de l'AMM en 2013.

La SFAP recommande le RELISTOR après échec de la bithérapie laxative.

PARTIE EXPERIMENTALE

3 CAS D'OBSERVATION SUR LA TOLERANCE DU RELISTOR AU CHU DE GRENOBLE

3.1 OBJECTIFS

L'objectif de ce travail est d'observer, dans la population des patients traités par RELISTOR au CHU de Grenoble, la tolérance du médicament. Il s'agit de s'approprier localement la question : sur un échantillon de patients du CHU de Grenoble, le ratio Bénéfices/Risques est-il correct ? Les objectifs secondaires sont tout d'abord de voir s'il se dégage une tendance particulière entre l'apparition d'un effet indésirable et les comorbidités associées. Par exemple, l'apparition des douleurs abdominales est-elle plus fréquente si le patient présente certaines co-morbidités ? L'autre objectif est de répondre à la question : quelles sont les situations dans lesquelles est prescrit le RELISTOR ? Sont-elles dans les indications officielles, dans les indications de la SFAP?

3.2 MATERIEL ET METHODE

Les patients sont repérés à l'aide du logiciel « Opera » de la pharmacie centrale du CHU de Grenoble. 2 fois par semaine l'interne en pharmacie va à la pharmacie pour interroger la base de données. Puis Les patients recevant du RELISTOR sont vus en entretien. Un questionnaire court leur est posé (**Annexe 5**). La recherche des effets indésirables est centrée sur un nombre restreint d'effets, sélectionnés à partir des données de la littérature et de l'expérience clinique de l'équipe médicale de soins palliatifs du CHU. Sont retenus les douleurs abdominales, les flatulences, les nausées et vomissements, la douleur au point d'injection, une rougeur, les palpitations. Une recherche d'information via le personnel soignant (interne en médecine, médecin, infirmier) et via le dossier médical du patient est effectuée. La recherche papier comprend : la chronologie précise des injections de RELISTOR et les remarques du dossier médical et du plan de soin (efficacité du traitement ou non, effet indésirable évoqué), les comorbidités, la chronologie exhaustive des traitements associés via le plan d'administration (médicaments dont pro-constipants, doses, modifications), les examens effectués (TR, radiographie abdominale et présence ou non d'une pseudo-obstruction, valeurs biologiques tel que enzymes hépatiques et créatinine, le pouls ou la fréquence cardiaque). En cas d'effet indésirable, les renseignements du formulaire de notification Cerfa n° 10011 doivent pouvoir être remplis. Une

information aux principaux prescripteurs est envoyée par mail après sélection des services les plus à même de consommer du RELISTOR.

La grille d'analyse des données recueillies est soumise et validée par l'Unité d'Evaluation Médicale du CHU (**Annexe 6**).

3.3 RESULTATS

4 patients sont inclus dans l'étude sur les 17 patients sous RELISTOR repérés par le logiciel pendant les 5 mois d'observation au CHU.

Madame K., 53 ans, est hospitalisée en oncologie médicale pour un cancer du sein multimétastatique avec carcinose péritonéale et métastases cérébrales à l'origine d'une confusion intermittente. Le score OMS est de IV. La patiente est sous 1150 mg d'éq. morphine per os par jour. Elle reçoit également parmi d'autres traitements, les traitements pro-constipants suivants : la chlorpromazine, l'amitriptyline, le lévétiracétam et l'ondansetron. Ils sont prescrits depuis plus de 2 jours. Elle reçoit également du macrogol 4000 et de la paraffine liquide. Les 12 mg de RELISTOR (poids = 57kg), injectés à 17 h sont non efficaces. Lors de l'interview, la patiente dit avoir des douleurs abdominales après le RELISTOR, au niveau du ventre et du dos, de type continues comme des crampes, qui « appuient et tendent le ventre » et ceci toute la nuit, d'intensité 10/10. Ces douleurs sont différentes de celles connues jusque-là. Cependant, l'équipe de nuit, consultée, ne rapporte pas de plaintes douloureuses. La patiente rapporte également des nausées quelques heures après l'injection, ainsi que des vertiges, pourtant non signalés et non repérés par l'équipe médicale. Les douleurs abdominales, chroniques, étaient déjà connues, rendant difficile l'interprétation de l'entrevue post-injection de RELISTOR. Il en est de même avec les nausées et les vertiges, dans un contexte d'hypertension intracrânienne par métastases cérébrales.

Monsieur A., 50 ans, est hospitalisé en rhumatologie pour une spondylodiscite infectieuse douloureuse sans autres comorbidités. Il développe une cholestase et une cytolysé hépatique modérée. Il reçoit 110 mg d'éq. morphine per os par jour. Il reçoit du macrogol 4000, de la paraffine liquide, du sorbitol rectal, de l'Eductyl® et des lavements à base de gomme de sterculia de façon épisodique d'après le plan de soin. Le patient a également des médicaments pro-constipants : du néfopam intraveineux, de l'amitriptyline en gouttes. Une sub-occlusion sur iléus fonctionnel est évoquée à la tomodensitométrie. La pose d'une sonde naso-gastrique est réalisée le même jour, et la morphine diminuée. Les selles surviennent 24 h après l'injection de RELISTOR, et dans la demi-heure suivant un lavement, auquel on rattache plutôt le succès de la reprise du transit. Le patient reçoit 2 autres injections de RELISTOR,

espacées de 2 jours. Lors de l'entrevue, le patient ne relève pas de difficultés avec le RELISTOR, telles que douleurs ou autre effet indésirable comme le confirme aussi l'équipe médicale.

Monsieur C., 29 ans, est hospitalisé en chirurgie urologique pour cystectomie sur suspicion de vessie néoplasique. La tomodensitométrie évoque un syndrome d'Ogilvie. Les facteurs à l'origine de l'iléus paralytique du patient sont : une chirurgie pelvienne toute récente (7 jours), des lames chirurgicales en place et surtout une spina bifida (myéloméningocèle) à l'origine de troubles sphinctériens connus et anciens (aide manuelle habituelle à la défécation). Le traitement associe un morphinique (720 mg d'éq. morphine PO par jour) et un traitement par néfopam intraveineux. Le patient reçoit du macrogol pour lavage colique et du macrogol 4000, sans succès sur le transit. Le RELISTOR est également inefficace sur le transit. Une coloexsufflation est pratiquée et diminue partiellement la distension colique. Les douleurs abdominales sont présentes avant et après l'injection de RELISTOR. Compte tenu du contexte, il n'y a pas d'interprétations possibles pour l'étude. Seule une colostomie de décharge soulagera le patient.

Monsieur D., 81 ans, est hospitalisé en rhumatologie pour bilan d'une douleur dorsale. Il s'agit de lésions ostéocondensantes d'un carcinome bronchique sans déficit des membres inférieurs (T1, T2, T9, T12, L1). Le patient reçoit 20mg d'éq. morphine PO par jour (Actiskenan® et Skenan LP®) initiés dans le service. Une constipation, des nausées et des vomissements apparaissent en même temps que les douleurs dorsales et se poursuivent sous le traitement morphinique, malgré la prescription de macrogol 4000, de l'Eductyl®, du docusate de sodium, et d'un lavement par macrogol. Un TAPscan ne montre pas d'occlusion. RELISTOR est administré à 12 mg (79 kg) à J7 de l'introduction des morphiniques. L'antagoniste n'est pas efficace, conduisant à la pose d'une sonde naso-gastrique et à l'administration de prostigmine et à l'arrêt du Skenan LP® 24 h plus tard. Le patient reprend très progressivement un transit 72 h après. Lors de l'entretien, le patient ne décrit pas de difficultés. Par contre, l'équipe médicale rapporte la survenue de vertiges le lendemain de l'injection, ainsi qu'une éruption cutanée généralisée de type maculo-papuleuse, dont les médicaments suspects sont le docusate de sodium, la dompéridone et le Relistor®, selon les chronologies de l'anamnèse médicamenteuse.

3.4 DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Deux cas sur 4 sont ininterprétables pour la douleur compte tenu du contexte. En effet, un patient présente des troubles cognitifs (Madame K.), et un patient présente une douleur intense et déjà connue avant l'injection (Monsieur C.). On comprend donc que le recrutement en soins palliatifs touche des patients en phase terminale, polypathologiques, ce qui peut gêner l'évaluation. Enfin, 1 patient ne rapporte ni douleur ni autre effet, mais les soignants repèrent des effets potentiellement imputables au traitement (Monsieur D.).

Concernant les effets observés chez Monsieur D., des vertiges après l'injection ainsi qu'une éruption cutanée généralisée le lendemain, l'imputabilité du RELISTOR dans l'apparition de ces effets est possible d'un point de vue chronologique. Les vertiges font partie, avec les flatulences, des 2 seuls effets indésirables significativement plus fréquents sous RELISTOR que sous placebo mis en exergue par la méta-analyse de la Collaboration Cochrane [78]. Il s'agit également du seul patient avec une insuffisance rénale. La clairance de la créatinine selon Cockcroft est de 63 ml/min chez un monsieur de 81 ans.

Un autre patient jeune, sans insuffisance rénale mais avec un AINS en intraveineux (ketoprofène), ne présente aucun événement suspect après l'injection de RELISTOR.

Concernant les conditions de prescription, un cas sur 4 est prescrit hors AMM, puisque le patient ne relève pas des soins palliatifs (Monsieur A.). 2 patients reçoivent du RELISTOR alors qu'ils ont une carcinose péritonéale. Chez monsieur A., une anamnèse complète du traitement en cours aurait peut-être permis d'éviter l'injection de RELISTOR avec une diminution du néfopam intraveineux.

Ainsi, l'étude prospective observationnelle n'a pu être menée à terme (au moins 30 patients).

Le RELISTOR (prescrit à 50 patients en 9 mois dans l'année 2011) est sous utilisé au CHU de Grenoble. Lors des 2 premiers mois de l'enquête, seulement 2 patients ont reçu du RELISTOR (novembre-décembre 2012). Par la suite, certains patients n'ont pas été recrutés suite aux difficultés méthodologiques telles que la disponibilité pour l'enquête, l'insuffisance des contacts entre les services, les limites de la détection via le logiciel de la pharmacie.

On se demande si l'absence de promotion par la société pharmaceutique commercialisant le RELISTOR ne peut, à elle seule, expliquer ce manque. En effet, il y a eu un changement de laboratoire en 2009, et aucun délégué commercial ne travaille pour ce produit depuis.

Le cout du produit, 30 € ttc l'injection, reste pourtant modeste si l'on considère l'efficacité du produit et ses conséquences positives sur la qualité de vie et la réduction de la demande de soins. Cette possibilité thérapeutique est-elle enseignée aux étudiants en médecine, aux internes, assistants, et même aux médecins seniors ? Les cliniciens ont-ils peur d'utiliser ce produit du fait des mises en garde du résumé des caractéristiques du produit ?

Suite à cette étude de cas, il apparait qu'il est intéressant de mieux faire connaître ce médicament, via la formation médicale initiale et continue et interne à l'établissement, au lit du malade (équipe mobile de soins palliatifs, équipe de la douleur). Les médecins, pharmaciens, et les soignants en général devraient être plus formés à cette question de la constipation induite par les opioïdes. La diffusion de la plaquette de la SFAP (**Annexe 7**) est un outil intéressant à promouvoir.

En effet, le RELISTOR, comme vu dans cette présentation, demande un minimum de savoir, afin d'identifier les vrais cas de constipation induite par les opioïdes, et de connaître les risques associés au médicament. La méthylnaltrexone est utile en dernier recours, après élimination des autres causes de constipation, notamment iatrogènes, comme par exemple les anticholinergiques [40]. Elle est utile également, après avoir jugé si le morphinique n'a pas été introduit à trop fortes doses. La constipation est un symptôme « mal-aimé » des patients comme des prescripteurs. Ce symptôme est souvent un véritable casse-tête pour le prescripteur devant l'ordonnance, sans parler des multiples autres facteurs qu'il doit auparavant éliminer. Attention toutefois à la facilité, qui peut être le RELISTOR, au détriment d'une anamnèse clinique et médicamenteuse fastidieuse. L'implication des externes en pharmacie présents dans les services, ainsi que des soignants est primordiale.

CONCLUSIONS

4 CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : M^{elle} Hélène MOREAU

TITRE : MISE AU POINT SUR LA METHYLNALTREXONE DANS LA CONSTIPATION INDUITE PAR LES OPIOIDES.

CONCLUSION

Le pharmacien est souvent confronté à l'effet secondaire très courant des opioïdes, la constipation. Des thérapeutiques ciblées sont commercialisées, et d'autres seront bientôt disponibles.

La méthylnaltrexone est le seul antagoniste sélectif périphérique des récepteurs μ aux opioïdes commercialisé en 2013. Elle est indiquée dans la constipation induite par les opioïdes chez les patients relevant de soins palliatifs (AMM européenne) depuis 2009. Ce type de constipation apparaît pour 15% à 70% des patients sous opioïdes, souvent en début de traitement. La méthylnaltrexone est efficace pour un quart des patients dans les essais de mise sur le marché. Elle est plus efficace si la dose de morphinique est élevée, et si le patient prend un morphinique depuis longtemps. La moitié des patients des essais cliniques expérimentent au moins un effet indésirable digestif, contre un tiers dans les groupes placebo. Les douleurs abdominales sont

fréquentes, parfois sévères. Elles peuvent être liées à la dose de morphinique, à l'ancienneté du traitement opioïde. Elles ne sont pas corrélées à l'efficacité de la méthylnaltrexone dans une étude, mais sont plus présentes chez les patients dépendants des opiacés et pour lesquels le RELISTOR est efficace. Des cas de perforations digestives ont été reportés après la commercialisation du RELISTOR par la FDA. Le maniement de cette molécule doit être réfléchi chez les patients insuffisants rénaux, ou chez les patients dont le risque iatrogène de constipation autre qu'opioïde est élevé. Dans le « narcotic bowel syndrome » et dans le syndrome d'Ogilvie, la méthylnaltrexone semble intéressante, ainsi que pour des constipations induites par les opioïdes en pédiatrie. Cette molécule, peu utilisée et peu promue par sa firme,

est intéressante. Elle fait l'objet d'un plan de gestion des risques dont les objectifs sont la sécurité d'emploi et l'évaluation des risques lors d'une utilisation hors AMM. Les résultats des deux études de sécurité sont à priori rassurants. Dans l'indication de la constipation induite par les opioïdes, la méthylbuprénorphine est faiblement utilisée au CHU de Grenoble, n'ayant pas rendu possible l'étude prospective envisagée.

En synthèse, le Relistor administré en respectant l'AMM et les recommandations de la SFAP 2008, après élimination des autres causes de constipation, est intéressant. Les résultats des essais de sécurité et les données de la pharmacovigilance sont rassurants vis-à-vis des effets indésirables graves, ce qui n'élimine pas la question de l'inconfort à type de douleurs abdominales, retrouvées chez ¼ des patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 26/6/2013

LE DOYEN


Professeur Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

5 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Lindqvist O, Lundquist G, Dickman A, Bükki J, Lunder U, Hagelin CL, et al. Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphi-study based international expert consensus opinion. *J Palliat Med.* 2013 Jan;16(1):38–43.
- [2] Sykes NP. The pathogenesis of constipation. *J Support Oncol.* 2006 May;4(5):213–8.
- [3] Bader S, Jaroslowski K, Blum HE, Becker G. Opioid-Induced Constipation in Advanced Illness: Safety and Efficacy of Methylnaltrexone Bromide. *Clin Med Insights Oncol.* 2011 Jul 14;5:201–11.
- [4] Herbert MK, Holzer P. Standardized concept for the treatment of gastrointestinal dysmotility in critically ill patients--current status and future options. *Clin Nutr.* 2008 Feb;27(1):25–41.
- [5] Ducrotté P. Constipation et traitements par les opioïdes. *Physiopathologie et prise en charge. Douleurs Diagnostic et Traitement.* 2009 Sep;10(4):171–7.
- [6] - (Relistor®) [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Reims Champagne-Ardenne; 2012.
- [7] Piche T et al. Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : 125-135.
- [8] Porter AJ, Wattchow DA, Hunter A, Costa M. Abnormalities of nerve fibers in the circular muscle of patients with slow transit constipation. *Int J Colorectal Dis.* 1998;13(5-6):208–16.
- [9] Mitolo-Chieppa D, Mansi G, Rinaldi R, Montagnani M, Potenza MA, Genuardo M, et al. Cholinergic stimulation and nonadrenergic, noncholinergic relaxation of human colonic circular muscle in idiopathic chronic constipation. *Dig. Dis. Sci.* 1998 Dec;43(12):2719–26.
- [10] Burkitt DP, Walker AR, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and the transit-times, and its role in the causation of disease. *Lancet.* 1972 Dec 30;2(7792):1408–12.
- [11] McCrea G-L. Pathophysiology of constipation in the older adult. *World Journal of Gastroenterology.* 2008;14(17):2631.
- [12] Davis MP. Cancer constipation: are opioids really the culprit? *Support Care Cancer.* 2008 May 1;16(5):427–9.
- [13] De Ponti F, Giaroni C, Cosentino M, Lecchini S, Frigo G. Adrenergic mechanisms in the control

- of gastrointestinal motility: From basic science to clinical applications. *Pharmacology & Therapeutics*. 1996;69(1):59–78.
- [14] Sobczak M, Sałaga M, Storr MA, Fichna J. Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: current concepts and future perspectives. *J. Gastroenterol*. 2013 Feb 9;
- [15] Enkephalines, Pathologie fonctionnelle digestive.
Pdf.php.org/physiologie/systemes/enkephalines.html, consulté le 14 mai 2013.
- [16] Rachinger-Adam B, Conzen P, Azad SC. Pharmacology of peripheral opioid receptors. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011 Aug;24(4):408–13.
- [17] DeHaven-Hudkins DL, DeHaven RN, Little PJ, Techner LM. The involvement of the μ -opioid receptor in gastrointestinal pathophysiology: Therapeutic opportunities for antagonism at this receptor. *Pharmacology & Therapeutics*. 2008 Jan;117(1):162–87.
- [18] Fakata K, Tuteja A, Lipman A. Opioid bowel dysfunction in acute and chronic nonmalignant pain. In : Yuan CS, editor. *Handbook of opioid bowel syndrome*, 1st ed. New York: Haworth Press, 2007. p. 101-120.
- [19] Panchal SJ, Muller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract*. 2007 Jul;61(7):1181–7.
- [20] Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol. Motil*. 2004 Oct;16 Suppl 2:17–28.
- [21] Fallon MT, Hanks GW. Morphine, constipation and performance status in advanced cancer patients. *Palliat Med*. 1999 Mar;13(2):159–60.
- [22] Sykes N. Opioid bowel dysfunction in palliative care. In : Yuan CS, editor. *Handbook of opioid bowel syndrome*, 1st ed. New York: Haworth Press, 2007. p. 69-100.
- [23] Bohn LM, Raehal KM. Opioid receptor signaling: relevance for gastrointestinal therapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2006 Dec;6(6):559–63.
- [24] Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain*. 2004 Dec;112(3):372–80.
- [25] Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs. Recommandations pour la prévention et le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez le patient relevant de

soins palliatifs. *Méd. Palliat.* 2009 Jan;8:S5–S33.

- [26] Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, Hval B, Borchgrevink PC. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain.* 2003 Jan;101(1-2):193–8.
- [27] Vainio A, Auvinen A. Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. Symptom Prevalence Group. *J Pain Symptom Manage.* 1996 Jul;12(1):3–10.
- [28] Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am. J. Surg.* 2001 Nov;182(5A Suppl):11S–18S.
- [29] Olesen AE, Drewes AM. Validated tools for evaluating opioid-induced bowel dysfunction. *Adv Ther.* 2011 Apr;28(4):279–94.
- [30] Klaschik E, Nauck F, Ostgathe C. Constipation--modern laxative therapy. *Support Care Cancer.* 2003 Nov;11(11):679–85.
- [31] Foss JF. A review of the potential role of methylnaltrexone in opioid bowel dysfunction. *Am. J. Surg.* 2001 Nov;182(5A Suppl):19S–26S.
- [32] Kyle G. Constipation and palliative care - where are we now? *Int J Palliat Nurs.* 2007 Jan;13(1):6–16.
- [33] Thomas J. Cancer-related constipation. *Curr Oncol Rep.* 2007 Jul;9(4):278–84.
- [34] Hess B, Bernardi M, Klotz H-P. Attitude of Swiss physicians towards opioid-induced constipation: a national survey. *Eur. J. Intern. Med.* 2011 Oct;22(5):527–31.
- [35] Connell AM, Hilton C, Irvine G, Lennard-Jones JE, Misiewicz JJ. Variation of bowel habit in two population samples. *Proc. R. Soc. Med.* 1966 Jan;59(1):11–2.
- [36] Herz MJ, Kahan E, Zalevski S, Aframian R, Kuznitz D, Reichman S. Constipation: a different entity for patients and doctors. *Fam Pract.* 1996 Apr;13(2):156–9.
- [37] Clark K, Currow DC. Constipation in palliative care: what do we use as definitions and outcome measures? *J Pain Symptom Manage.* 2013 Apr;45(4):753–62.
- [38] Camilleri M, Rothman M, Ho KF, Etropolski M. Validation of a bowel function diary for assessing opioid-induced constipation. *Am. J. Gastroenterol.* 2011 Mar;106(3):497–506.

- [39] Regnard CFB, Hockley JM, Hockley J. A Guide to Symptom Relief in Palliative Care. Radcliffe Publishing; 2004.
- [40] Clark K, Lam LT, Agar M, Chye R, Currow DC. The impact of opioids, anticholinergic medications and disease progression on the prescription of laxatives in hospitalized palliative care patients: a retrospective analysis. *Palliat Med.* 2010 Jun 1;24(4):410–8.
- [41] Rhondali W, Nguyen L, Palmer L, Kang D-H, Hui D, Bruera E. Self-reported constipation in patients with advanced cancer: a preliminary report. *J Pain Symptom Manage.* 2013 Jan;45(1):23–32.
- [42] Noguera A, Centeno C, Librada S, Nabal M. Screening for constipation in palliative care patients. *J Palliat Med.* 2009 Oct;12(10):915–20.
- [43] Knowles CH, Scott SM, Legg PE, Allison ME, Lunniss PJ. Level of classification performance of KESS (symptom scoring system for constipation) validated in a prospective series of 105 patients. *Dis. Colon Rectum.* 2002 Jun;45(6):842–3.
- [44] Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, Leyendecker P. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ.* 2009;12(4):371–83.
- [45] European Association of Palliative Care. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2):e58–68.
- [46] Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Strategies to Manage the Adverse Effects of Oral Morphine: An Evidence-Based Report. *JCO.* 2001 May 1;19(9):2542–54.
- [47] Choung RS, Locke GR, Schleck C, Zinsmeister AR, Talley NJ. T1023 Epidemiology of Opioid Bowel Dysfunction and Narcotic Bowel Syndrome in the Community. *Gastroenterology.* 2008 Apr;134(4):A-466–A-467.
- [48] Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med.* 2009 Jan;10(1):35–42.
- [49] Tuteja AK, Biskupiak J, Stoddard GJ, Lipman AG. Opioid-induced bowel disorders and narcotic bowel syndrome in patients with chronic non-cancer pain. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010 Apr;22(4):424–430, e96.
- [50] Sykes NP. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients.

Palliat Med. 1998 Sep;12(5):375–82.

- [51] Wigzell FW. The health of nonagenarians. *Gerontol Clin (Basel)*. 1969;11(3):137–44.
- [52] Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res. Ther.* 2005;7(5):R1046–1051.
- [53] Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ*. 2006 May 23;174(11):1589–94.
- [54] Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cited 2013 Jun 19]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006146/abstract>
- [55] Clark K, Lam LT, Agar M, Chye R, Currow DC. The impact of opioids, anticholinergic medications and disease progression on the prescription of laxatives in hospitalized palliative care patients: a retrospective analysis. *Palliat Med*. 2010 Jun 1;24(4):410–8.
- [56] Karci A . Evaluation of quality in patient-controlled analgesia provided by an acute pain service. *Eur Surg Res*. 2003 Jul-Aug;35(4):363-71.
- [57] Hawley PH, Byeon JJ. A comparison of sennosides-based bowel protocols with and without docusate in hospitalized patients with cancer. *J Palliat Med*. 2008 May;11(4):575–81.
- [58] comité transparence
- [59] Herbert MK, Holzer P. Standardized concept for the treatment of gastrointestinal dysmotility in critically ill patients--current status and future options. *Clin Nutr*. 2008 Feb;27(1):25–41.
- [60] 60 AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Treatment of Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol [Internet]*. 2013 Jun 11 [cited 2013 Jun 20]; Available from: <http://www.nature.com/ajg/journal/vaop/ncurrent/full/ajg2013169a.html>
- [61] Fichna J, Gach K, Perlikowska R, Cravezic A, Bonnet JJ, do-Rego J-C, et al. Novel endomorphin analogues with antagonist activity at the mu-opioid receptor in the gastrointestinal tract. *Regul. Pept*. 2010 Jun 8;162(1-3):109–14.
- [62] Tonini M, De Ponti F, Di Nucci A, Crema F. Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1585–1591.

- [63] JORF n°0115 du 19 mai 2009 page 8380
- [64] Center for Drug Evaluation and Research (USA), Clinical Pharmacology Review of RELISTOR (Application number 21-964). FDA ; 2007.
- [65] European Medicine Agency, European Public Assessment Report of RELISTOR, last updated 2013 Jun 03. EMA, 2013.
- [66] Lin D-H, Wang C-Z, Qin L-F, Xie X-X, Wang J-T, Gu M, et al. Bioavailability of oral methylnaltrexone increases with a phosphatidylcholine-based formulation. *Drug Dev Ind Pharm*. 2013 Jan 18;
- [67] Thomas A, Yuan CS. Methylnaltrexone : investigations in treating opioid bowel dysfunction. In : Yuan CS, editor. *Handbook of opioid bowel syndrome*, 1st ed. New York: Haworth Press, 2007. p. 197-221.
- [68] Rotshteyn Y, Boyd TA, Yuan C-S. Methylnaltrexone bromide: research update of pharmacokinetics following parenteral administration. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Feb;7(2):227–35.
- [69] Kotake AN, Kuwahara SK, Burton E, McCoy CE, Goldberg LI. Variations in demethylation of N-methylnaltrexone in mice, rats, dogs, and humans. *Xenobiotica*. 1989 Nov;19(11):1247–54.
- [70] Information professionnelle du compendium Suisse des médicaments, RELISTOR [Internet : 2013 Apr 3]. Cited from : <<http://www.kompendium.ch/mproAIPS/sm/58652/fr>>.
- [71] Méthyl-naltrexone - Relistor. Constipation sous morphinique : guère plus efficace qu'un placebo. *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (305) : 172-173.
- [72] Morphy R, Kay C, Rankovic Z. From magic bullets to designed multiple ligands. *Drug Discov Today* 2004;9:641–651.
- [73] Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, Tran D, Galasso FL, Stambler N, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage*. 2008 May;35(5):458–68.
- [74] J. Thomas, A. Lipman, N. Slatkin, G. Wilson, M. Moehl, C. Wellman et al. A phase III double-blind placebo-controlled trial of methylnaltrexone (MNTX) for opioid-induced constipation (OIC) in advanced medical illness (AMI). *J. of Clin. Oncol.*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 8003
- [75] Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, et al. Methylnaltrexone for Opioid-Induced Constipation in Advanced Illness. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(22):2332–43.
- [76] Michna E, Blonsky ER, Schulman S, Tzanis E, Manley A, Zhang H, et al. Subcutaneous

- methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: a randomized controlled study. *J Pain*. 2011 May;12(5):554–62.
- [77] Webster L, Michna E, Khan A, Israel R, Manley A, Zhang H, et al. The long-term safety of subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic nonmalignant pain. *The Journal of Pain*. 2011 Apr;12(4):P70–P70.
- [78] Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD003448.
- [79] Israel RJ, Thomas J, Iyer S, Wang W, Stambler N. 1121 POSTER The effect of methylnaltrexone on global clinical impression of change (GCIC) in the bowel status of cancer patients with opioid-induced constipation. *European Journal of Cancer Supplements*. 2007 Sep;5(4):148.
- [80] Globe Newswire, progenics announces results of methylnaltrexone phase 3 safety study in chronic, non-malignant pain patients [serial online] 2011 May [cited 2013 Apr 24];1(1):[1 screen]. Available from: URL: <<http://www.progenics.com/releasedetail.cfm?releaseid=579668>>.
- [81] Rauck RL, Peppin JF, Israel RJ, Carpenito J, Cohn J, Huang S, et al. 943a Oral Methylnaltrexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Noncancer Pain. *Gastroenterology*. 2012 May;142(5):S–160–S–160.
- [82] Wong BS, Rao AS, Camilleri M, Manabe N, McKinzie S, Busciglio I, et al. The effects of methylnaltrexone alone and in combination with acutely administered codeine on gastrointestinal and colonic transit in health. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2010 Oct;32(7):884–93.
- [83] Twycross R, Sykes N, Mihalyo M, Wilcock A. Stimulant Laxatives and Opioid-Induced Constipation. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2012 Feb;43(2):306–13.
- [84] Blonsky R, Michna E, Schulman S, Tzanis E, Manley A, Zhang H, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic non-malignant pain. *The Journal of Pain*. 2009 Apr;10(4):S52.
- [85] Canadian Agency for Drug and Technology in Health. Common Drug Review, Methylnaltrexone [serial online] 2009 Jan 28 [cited 2013 Apr 24] Available from: URL: <http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Relistor_January-30-2009.pdf>.
- [86] Iskedjian M, Iyer S, Lawrence Librach S, Wang M, Farah B, Berbari J. Methylnaltrexone in the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Cancer Patients Receiving Palliative Care: Willingness-to-Pay and Cost-Benefit Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Sep 9;
- [87] National Horizon Scanning Centre. Methylnaltrexone for opioid induced constipation in advanced

illness and palliative care, Horizon Scanning Technology Summary. Birmingham: NHS; 2007 Apr.

- [88] Rachinger-Adam B, Conzen P, Azad SC. Pharmacology of peripheral opioid receptors. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011 Aug;24(4):408–13.
- [89] Farmer AD, Ferdinand E, Aziz Q. Opioids and the gastrointestinal tract - a case of narcotic bowel syndrome and literature review. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013 Jan;19(1):94–8.
- [90] Grunkemeier DMS, Cassara JE, Dalton CB, Drossman DA. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, and management. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2007 Oct;5(10):1126–1139; quiz 1121–1122.
- [91] Pellat JM, Hodaj H, Alibeu JP, Payen JF, Jacquot C. Hyperalgésie postopératoire. *Douleurs*. 2006 Feb ;7(1) :11-17.
- [92] Choung RS, Locke GR, Zinsmeister AR, Schleck CD, Talley NJ. Opioid Bowel Dysfunction and Narcotic Bowel Syndrome: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2009 May;104(5):1199–204.
- [93] Tuteja AK, Biskupiak J, Stoddard GJ, Lipman AG. Opioid-induced bowel disorders and narcotic bowel syndrome in patients with chronic non-cancer pain. *Neurogastroenterol. Motil*. 2010 Apr;22(4):424–430, e96.
- [94] Manickam P, Saad A. Narcotic bowel syndrome: is it more common than before? *J Neurogastroenterol Motil*. 2013 Apr;19(2):273.
- [95] SANDGREN JE, McPHEE MS, GREENBERGER NJ. Narcotic Bowel Syndrome Treated with Clonidine Resolution of Abdominal Pain and Intestinal Pseudo-Obstruction. *Ann Intern Med*. 1984 Sep 1;101(3):331–4.
- [96] Wong V, Sobala G, Losowsky M. A case of narcotic bowel syndrome successfully treated with clonidine. *Postgrad Med J*. 1994 Feb 1;70(820):138–40.
- [97] Drossman DA, Morris CB, Edwards H, Wrennall CE, Weinland SR, Aderoju AO, et al. Diagnosis, characterization, and 3-month outcome after detoxification of 39 patients with narcotic bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol*. 2012 Sep;107(9):1426–40.
- [98] Gibson PR, Morrison G. Effects of methylnaltrexone in patients with narcotic bowel syndrome: a pilot observational study. *Intern Med J*. 2012 Aug;42(8):907–12.
- [99] Weinstock LB, Chang AC. Methylnaltrexone for treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *J. Clin. Gastroenterol*. 2011 Dec;45(10):883–4.
- [100] Yu CS, Chun H-K, Stambler N, Carpenito J, Schulman S, Tzanis E, et al. Safety and efficacy of methylnaltrexone in shortening the duration of postoperative ileus following segmental colectomy: results of two randomized, placebo-controlled phase 3 trials. *Dis. Colon Rectum*. 2011 May;54(5):570–8.
- [101] Herbert MK, Holzer P. Standardized concept for the treatment of gastrointestinal

- dysmotility in critically ill patients--current status and future options. *Clin Nutr.* 2008 Feb;27(1):25–41.
- [102] Sawh SB, Selvaraj IP, Danga A, Cotton AL, Moss J, Patel PB. Use of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in critical care patients. *Mayo Clin. Proc.* 2012 Mar;87(3):255–9.
- [103] Garten L, Degenhardt P, Bühner C. Resolution of opioid-induced postoperative ileus in a newborn infant after methylnaltrexone. *J. Pediatr. Surg.* 2011 Mar;46(3):e13–15.
- [104] Garten L, Bühner C. Reversal of morphine-induced urinary retention after methylnaltrexone. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2012 Mar;97(2):F151–153.
- [105] Kissling KT, Mohassel LR, Heintz J. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in a pediatric oncology patient. *J Pain Symptom Manage.* 2012 Jul;44(1):e1–3.
- [106] Rodrigues A, Wong C, Mattiussi A, Alexander S, Lau E, Dupuis LL. Methylnaltrexone for Opioid-Induced Constipation in Pediatric Oncology Patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Jun 14;
- [107] Lee JM, Mooney J. Methylnaltrexone in treatment of opioid-induced constipation in a pediatric patient. *Clin J Pain.* 2012 May;28(4):338–41.
- [108] Götzsche P. Efficacité et effets indésirables des produits de santé : données confidentielles ou d'intérêt public ?. *Rev Presc.* [serial online] 2013 Jan [cited 2013 Feb] [video]
- Available from : URL:< <http://www.prescrire.org/Fr/109/440/48258/2312/ReportDetails.aspx>>.
- [109] Loke Y, Price D, Herxheimer A, editors. Appendix 6b. Including adverse effects. In: Higgins JPT, GreenS, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.6 [serial online] 2006 Sept [cited Dec 2012].
- Available from: URL:<<http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>> .
- [110] Adam C, Freeman M, Frederiksen K. Salix and Progenics announce FDA advisory committee to review Relistor sNDA for opioid induced constipation in patients with chronic pain. Progenic's Pharmaceutical News [serial online] 2013 June 11 [cited 2013 June 17]. Available from: URL:< http://files.shareholder.com/downloads/PGNX/2477088699x0x669953/a321e597-e593-4a4f-93f2-6b6b23d4b11f/PGNX_News_2013_6_11_Earnings.pdf>
- [111] Langlois A, Diop L, Friese N, Pascaud X, Junien JL, Dahl SG, et al. Fedotozine blocks hypersensitive visceral pain in conscious rats: action at peripheral kappa-opioid receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1997 Apr 18;324(2-3):211–7.
- [112] Becker G, Galandi D, Blum HE. Peripherally acting opioid antagonists in the treatment of opiate-related constipation: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2007 Nov;34(5):547–65.
- [113] Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med.* 2012 Jan;26(1):50–60.

- [114] Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Osinski J, Roizen MF, Moss J. Effects of intravenous methylnaltrexone on opioid-induced gut motility and transit time changes in subjects receiving chronic methadone therapy: a pilot study. *Pain*. 1999 Dec;83(3):631–5.
- [115] McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD006332.
- [116] Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Osinski J, Karrison T, Moss J, et al. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 Jan 19;283(3):367–72.
- [117] Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, Tran D, Galasso FL, Stambler N, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage*. 2008 May;35(5):458–68.
- [118] Slatkin NE, Lynn R, Su C, Wang W, Israel RJ. Characterization of abdominal pain during methylnaltrexone treatment of opioid-induced constipation in advanced illness: a post hoc analysis of two clinical trials. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Nov;42(5):754–60.
- [119] Randazzo BP, Duerden ME, Schulman S, Tzanis EL, Yu D, Randazzo BP, et al. S1049 Characteristics of Gastrointestinal Adverse Events in Patients With Opioid-Induced Constipation and Chronic Non-Malignant Pain Treated With Subcutaneous Methylnaltrexone. *Gastroenterology*. 2010 May;138(5):S–167–S–167.
- [120] Bernard JF. Données fondamentales (anatomie, physiologie) sur la sensibilité et la douleur viscérales. *Douleur Analg*. 1998.(1) : p3.
- [121] Knowles CH, Aziz Q. Basic and clinical aspects of gastrointestinal pain. *Pain*. 2009 Feb;141(3):191–209.
- [122] Sato H, Droney J, Ross J, Olesen AE, Staahl C, Andresen T, et al. Gender, variation in opioid receptor genes and sensitivity to experimental pain. *Mol Pain*. 2013;9:20.
- [123] Low Y, Clarke CF, Huh BK. Opioid-induced hyperalgesia: a review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Med J*. 2012 May;53(5):357–60.
- [124] Lian B, Vera-Portocarrero L, King T, Ossipov MH, Porreca F. Opioid-induced latent sensitization in a model of non-inflammatory viscerosomatic hypersensitivity. *Brain Res*. 2010 Oct 28;1358:64–70.
- [125] Hassanian-Moghaddam H, Afzali S, Pooya A. Withdrawal syndrome caused by naltrexone in opioid abusers. *Hum Exp Toxicol*. 2013 May 20;
- [126] Scarpellini E, Vos R, Deloose E, Papathanasopoulos AA, Rotondo A, Depoortere I, et al. Influence of Naloxone and Methylnaltrexone on Interdigestive Gastrointestinal Motility and Hunger Scores in Man. *Gastroenterology*. 2011 May;140(5):S–868–S–868.
- [127] Scarpellini E, Vos R, Blondeau K, Rommel N, Tack JF. 420 Effect of Methylnaltrexone on Esophageal Function in Man. *Gastroenterology*. 2012 May;142(5):S–93–S–93.

- [128] Murphy DB, Sutton JA, Prescott LF, Murphy MB. Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism in humans. *Anesthesiology*. 1997 Oct;87(4):765–70.
- [129] Moerman I, Franck P, Camu F. Evaluation of methylnaltrexone for the reduction of postoperative vomiting and nausea incidences. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1995;46(3-4):127–32.
- [130] Singleton PA, Lingen MW, Fekete MJ, Garcia JGN, Moss J. Methylnaltrexone inhibits opiate and VEGF-induced angiogenesis: role of receptor transactivation. *Microvasc. Res*. 2006 Sep;72(1-2):3–11.
- [131] Mackey AC, Green L, Greene P, Avigan M. Methylnaltrexone and gastrointestinal perforation. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Jul;40(1):e1–3.
- [132] Yuan C-S, Doshan H, Charney MR, O’connor M, Karrison T, Maleckar SA, et al. Tolerability, gut effects, and pharmacokinetics of methylnaltrexone following repeated intravenous administration in humans. *J Clin Pharmacol*. 2005 May;45(5):538–46.
- [133] Meier T. Relistor, RM’S final assessment report on PSUR, Federal institute for drugs and medical devices, 2009 Nov 17, Bohn. Pharmacovigilance (PSUR-2704469-003 SNR 145747/09)
- [134] FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Relistor (methylnaltrexone bromide) subcutaneous injections, Safety Labeling Changes. July 2010.
- [135] European Medicines Agency. EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorization, Relistor. (2013 Jun 06) [cited 2013 Jun 13]. Available from: URL: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000870/WC500050567.pdf>

ANNEXES

Annexe 1 : Pathologies qui provoquent ou aggravent une constipation [25].

✚ Constipation par ralentissement du transit et/ou altération du réflexe anal.	Maladies du système nerveux Maladie de Parkinson Tumeur médullaire Traumatisme médullaire Neuropathie périphérique (diabète, alcoolisme chronique) Accident cérébrovasculaire Sclérose en plaques Traumatisme pelvipérinéal Syndrome de Shy-Drager Maladie de Hirschsprung, hypo ou hyperganglionose Maladie de Chagas (<i>Trypanosoma cruzi</i>) Pseudo-obstruction intestinale chronique (neuropathie autonome) Anomalies métaboliques Diabète Hypothyroïdie Hypercalcémie, Hypomagnésémie, Hyperuricémie, Hypokaliémie, Hyponatrémie Insuffisance rénale chronique Pseudo-hypoparathyroïdie Panhypopituitarisme Phéochromocytome Glucagonome Porphyrie Autres Myopathies Dépression, démence, psychose Immobilité Grossesse Maladies systémiques (amylose, sclérodermie)
✚ Constipation par obstruction mécanique	Cancer colorectal Compression extrinsèque (tumeur bénigne ou maligne présente dans l'abdomen, adhérences post-chirurgicales) Sténose (diverticulaire, ischémique, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique)

	Fissure ou sténose anale
	Rectocèle
	Intussusception
	Endométriose
✚ Constipation par anomalie de la sécrétion colique	Mucoviscidose
✚ Autres causes de constipation	Syndrome de l'intestin irritable

Annexe 2 : Médicaments qui provoquent ou aggravent une constipation ([7], [50], [71])

<p>✚ Ralentissement atropinique du péristaltisme intestinal</p>	<p>non du</p> <p>Agonistes des récepteurs mu des opioïdes Inhibiteur des enképhalinases : racécadotril Antiémétiques : sétrons Agonistes alpha-deux adrénérgiques : clonidine Inhibiteurs calciques : amlodipine, diltiazem, verapamil, nifédipine</p>
<p>✚ Ayant une activité anticholinergique ou atropinique</p>	<p>Atropine et Scopolamine, Hyoscine Antiparkinsoniens : bipéridène, trihexyphénidyle, tropaténine, amantadine Tiémonium Antispasmodiques de l'incontinence urinaire : oxybutynine, flavoxate Bronchodilatateur : ipratropium, tiotropium Antihistaminiques H1 antitussifs : alimémazine, chlorphénamine, piméthixène, prométhazine Mydriatiques en collyre : atropine, cyclopentostat Antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1 sédatifs, le disopyramide, le néfopam, des anti-émétiques neuroleptiques ou antihistaminiques H1, la mémantine, les neuroleptiques phénothiaziniques, la loxapine, le pimozide (par contre l'halopéridol a un effet atropinique faible).</p>
<p>✚ Altération de l'innervation intestinale</p>	<p>Anticancéreux : thalidomide, lénalidomide, bortézomib, cisplatine, oxaliplatine, docétaxel, paclitaxel, ixabépilone, vinorelbine, vindésine, vincristine, cladribine, capécitabine, sorafénib, bévacizumab, trioxyde d'arsenic Anti-infectieux : dapsons, nitrofurantoïne, métronidazole, pentamidine, lénolizolide, isoniazide, éthambutol, sulfaméthoxazole-triméthoprim, chloroquine, itraconazole, griseofulvine, telbivudine Anti-viraux : les inhibiteurs nucléotidique ou nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH (stavudine), les inhibiteurs des protéases, étravirine, enfurvirtide, interféron alpha, flécaïnide, amiodarone, statines, léflunomide, sels d'or, sulfasalazine, hydroxychloroquine, allopurinol, colchicine, ciclosporine, tacrolimus, metformine (car elle induit une carence en vitamine B12), vitamine B6 à forte dose, disulfiram, almitrine, miglustat, les crèmes adhésives dentaires contenant du zinc.</p>

✚ Obstruction intestinale par excès de volume	<p>Laxatifs de lest</p> <p>Colestyramine, sévélamer, fixateur de potassium, le polystyrène sulfonate de calcium ou de sodium.</p>
✚ Déshydratation	<p>les diurétiques (furosémide),</p> <p>les laxatifs stimulants si trop utilisés,</p> <p>l'irinotécan...</p>
✚ Autres	<p>Sucralfate, sels et hydroxyde d'aluminium, sels de fer et sels de calcium, la lévodopa et les agonistes dopaminergiques, certains antiépileptiques,</p> <p>les antispasmodiques : l'alvérine, la mébévirine, pinavérium, l'acarbose,</p> <p>le dénosumab,</p> <p>le sulfate de baryum, le bismuth, et des toxiques : mercure, arsenic</p>

Annexe 3 : Résumé des caractéristiques du médicament [65]

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Relistor 12 mg/0.6 ml solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial of 0.6 ml contains 12 mg methylnaltrexone bromide.

One ml of solution contains 20 mg methylnaltrexone bromide.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear solution, colourless to pale-yellow, essentially free from visible particulates.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients who are receiving palliative care when response to usual laxative therapy has not been sufficient.

4.2 Posology and method of administration

Posology

For adults only.

Relistor should be added to induce prompt bowel movements when response to usual laxative therapy has not been sufficient.

The recommended dose of methylnaltrexone bromide is 8 mg (0.4 ml Relistor) (for patients weighing 38-61 kg) or 12 mg (0.6 ml Relistor) (for patients weighing 62-114 kg).

The usual administration schedule is one single dose every other day. Doses may also be given with longer intervals, as per clinical need.

Patients may receive two consecutive doses 24 hours apart, only when there has been no response (bowel movement) to the dose on the preceding day.

Patients whose weight falls outside of the ranges should be dosed at 0.15 mg/kg. The injection volume for these patients should be calculated:

$$\text{Dose (ml)} = \text{patient weight (kg)} \times 0.0075$$

Renal impairment

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min), the dose of methylnaltrexone bromide should be reduced from 12 mg to 8 mg (0.4 ml Relistor) for those weighing 62 to 114 kg. Patients with severe renal impairment whose weight falls outside the 62 to 114 kg range (see section 5.2) need to reduce their mg/kg dose by 50 %. These patients should use Relistor vials and not the pre-filled syringe. There are no data available from patients with end-stage renal impairment on dialysis, and Relistor is not recommended in these patients (see section 4.4).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment (see section 5.2).

There are no data available from patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), and Relistor is not recommended in these patients (see section 4.4).

Paediatric population

No data are available. There is no experience in children under the age of 18 (see section 5.2). Therefore, methylnaltrexone bromide should not be used in the paediatric age group until further data become available.

Elderly population

No dose adjustment is recommended based on age (see section 5.2).

Method of administration

Relistor is given as a subcutaneous injection.

It is recommended to rotate injection sites. It is not recommended to inject into areas where the skin is tender, bruised, red, or hard. Areas with scars or stretch marks should be avoided.

The three areas of the body recommended for injection of Relistor are upper legs, abdomen, and upper arms.

Relistor can be injected without regard to food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Use of methylnaltrexone bromide in patients with known or suspected mechanical gastrointestinal obstruction or acute surgical abdomen is contraindicated.

4.4 Special warnings and precautions for use

Cases of gastrointestinal (GI) perforation have been reported in the postauthorisation period in patients using Relistor. Although patients had medical conditions that may be associated with localised or diffuse reduction of structural integrity in the wall of the GI tract (e.g., cancer, peptic ulcer, pseudo-obstruction), the use of Relistor may have contributed to these events.

Use Relistor with caution in patients with known or suspected lesions of the GI tract.

Advise patients to promptly report severe, persistent, and/or worsening symptoms.

The activity of methylnaltrexone bromide has been studied in patients with constipation induced by opioids. Therefore, Relistor should not be used for treatment of patients with constipation not related to opioid use.

If severe or persistent diarrhoea occurs during treatment, patients should be advised not to continue therapy with Relistor and consult their physician.

Data from clinical trials suggest treatment with methylnaltrexone bromide can result in the rapid onset (within 30 to 60 minutes on average) of a bowel movement.

Methylnaltrexone bromide treatment has not been studied in clinical trials for longer than 4 months, and should therefore only be used for a limited period (see section 5.2).

Relistor should only be used in patients who are receiving palliative care. It is added to usual laxative treatment.

Relistor is not recommended in patients with severe hepatic impairment or with end-stage renal impairment requiring dialysis (see section 4.2).

Use of methylnaltrexone bromide in patients with colostomy, peritoneal catheter, active diverticular disease or fecal impaction has not been studied. Therefore, Relistor should only be administered with caution in these patients.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially sodium-free.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Methylnaltrexone bromide does not affect the pharmacokinetics of medicinal products metabolised by cytochrome P450 (CYP) isozymes. Methylnaltrexone bromide is minimally metabolised by CYP isozymes. In vitro metabolism studies suggest that methylnaltrexone bromide does not inhibit the activity of CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 or CYP3A4, while it is a weak inhibitor of the metabolism of a model CYP2D6 substrate. In a clinical drug interaction study in healthy adult male subjects, a subcutaneous dose of 0.3 mg/kg of methylnaltrexone bromide did not significantly affect the metabolism of dextromethorphan, a CYP2D6 substrate.

The organic cation transporter (OCT)-related drug-drug interaction potential between methylnaltrexone bromide and an OCT inhibitor was studied in 18 healthy subjects by comparing the single-dose pharmacokinetic profiles of methylnaltrexone bromide before and after multiple 400 mg doses of cimetidine. The renal clearance of methylnaltrexone bromide was reduced following multiple-dose administration of cimetidine (from 31 l/h to 18 l/h). However, this resulted in a small reduction in total clearance (from 107 l/h to 95 l/h). Consequently, no meaningful change in AUC of methylnaltrexone bromide, in addition to C_{max}, was observed before and after multiple-dose administration of cimetidine.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data with the use of methylnaltrexone bromide in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity at high doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Relistor should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breast-feeding

It is unknown whether methylnaltrexone bromide is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of methylnaltrexone bromide in breast milk. A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with Relistor should be made, taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of Relistor therapy to the woman.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, as a pure peripherally restricted opioid antagonist, the likelihood that Relistor will affect such activities is low.

Dizziness may occur, and this may have an effect on driving and use of machines (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

The most common drug-related adverse reactions in all patients exposed to methylnaltrexone bromide during all phases of placebo-controlled studies were abdominal pain, nausea, diarrhoea and flatulence. Generally, these reactions were mild or moderate.

The adverse reactions are classified as: Very common ($\geq 1/10$); Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); Very rare ($< 1/10,000$); Not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness:

Nervous system disorders

Common: Dizziness

Gastrointestinal disorders

Very Common: Abdominal pain, nausea, diarrhoea, flatulence

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Injection site reactions (e.g. stinging, burning, pain, redness, oedema), hyperhidrosis

Post Marketing Experience

Cases of gastrointestinal perforation have been reported in patients using Relistor (see section 4.4); frequency unknown.

4.9 Overdose

A study of healthy volunteers noted orthostatic hypotension associated with a dose of 0.64 mg/kg administered as an intravenous bolus.

In the event of an overdose, signs and symptoms of orthostatic hypotension should be monitored and reported to a physician. Treatment should be initiated as appropriate.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Peripheral opioid receptor antagonists, ATC code: A06AH01

Mechanism of action

Methylnaltrexone bromide is a selective antagonist of opioid binding at the mu-receptor. In vitro studies have shown methylnaltrexone bromide to be a mu-opioid receptor antagonist (inhibition constant $[K_i] = 28$ nM), with 8-fold less potency for kappa opioid receptors ($K_i = 230$ nM) and much reduced affinity for delta opioid receptors.

As a quaternary amine, the ability of methylnaltrexone bromide to cross the blood-brain barrier is restricted. This allows methylnaltrexone bromide to function as a peripherally acting mu-opioid antagonist in tissues such as the gastrointestinal tract, without impacting opioid-mediated analgesic effects on the central nervous system.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of methylnaltrexone bromide in the treatment of opioid-induced constipation in patients receiving palliative care was demonstrated in two randomised, double-blind, placebo-controlled studies. In these studies, the median age was 68 years (range 21-100); 51 % were females. In both studies, patients had advanced terminal illness and limited life expectancy, with the majority

having a primary diagnosis of incurable cancer; other primary diagnoses included end-stage COPD/emphysema, cardiovascular disease/heart failure, Alzheimer's disease/dementia, HIV/AIDS, or other advanced illnesses. Prior to screening, patients had opioid-induced constipation defined as either <3 bowel movements in the preceding week or no bowel movement for >2 days.

Study 301 compared methylnaltrexone bromide given as a single, double-blind, subcutaneous dose of 0.15 mg/kg, or 0.3 mg/kg versus placebo. The double-blind dose was followed by an open-label, 4-week dosing period, where methylnaltrexone bromide could be used as needed, no more frequently than 1 dose in a 24-hour period. Throughout both study periods, patients maintained their usual laxative regimen. A total of 154 patients (methylnaltrexone bromide 0.15 mg/kg, n = 47; methylnaltrexone bromide 0.3 mg/kg, n = 55; placebo, n = 52) were treated in the double-blind period. The primary endpoint was the proportion of patients with a rescue-free laxation within 4 hours of the double-blind dose of study medicinal product. Methylnaltrexone bromide-treated patients had a significantly higher rate of laxation within 4 hours of the double-blind dose (62 % for 0.15 mg/kg and 58 % for 0.3 mg/kg) than placebo-treated patients (14 %); $p < 0.0001$ for each dose versus placebo.

Study 302 compared double-blind, subcutaneous doses of methylnaltrexone bromide given every other day for 2 weeks versus placebo. During the first week (days 1, 3, 5, 7), patients received either methylnaltrexone bromide 0.15 mg/kg or placebo. In the second week, a patient's assigned dose could be increased to 0.30 mg/kg if the patient had 2 or fewer rescue-free laxations up to day 8. At any time, the patient's assigned dose could be reduced based on tolerability. Data from 133 (62 methylnaltrexone bromide, 71 placebo) patients were analysed. There were 2 primary endpoints: proportion of patients with a rescue-free laxation within 4 hours of the first dose of study medicinal product and proportion of patients with a rescue-free laxation within 4 hours after at least 2 of the first 4 doses of medicinal product. Methylnaltrexone bromide-treated patients had a higher rate of laxation within 4 hours of the first dose (48 %) than placebo-treated patients (16 %); $p < 0.0001$. Methylnaltrexone bromide-treated patients also had significantly higher rates of laxation within 4 hours after at least 2 of the first 4 doses (52 %) than did placebo-treated patients (9 %); $p < 0.0001$. Stool consistency was not meaningfully improved in patients who had soft stool at baseline.

In both studies, there was no evidence to suggest differential effects of age or gender on safety or efficacy. The effect on race could not be analysed because the study population was predominantly Caucasian (88 %).

Durability of response was demonstrated in Study 302, in which the laxation response rate was consistent from dose 1 through dose 7 over the course of the 2-week, double-blind period.

The efficacy and safety of methylnaltrexone bromide were also demonstrated in open-label treatment administered from Day 2 through Week 4 in Study 301, and in two open-label extension studies (301EXT and 302EXT) in which methylnaltrexone bromide was given as needed for up to 4 months (only 8 patients up to this point). A total of 136, 21, and 82 patients received at least one open-label dose in studies 301, 301EXT, and 302EXT, respectively. Relistor was administered every 3.2 days (median dosing interval, with a range of 1-39 days).

The rate of laxation response was maintained throughout the extension studies for those patients who continued treatment.

There was no significant relationship between baseline opioid dose and laxation response in methylnaltrexone bromide-treated patients in these studies. In addition, median daily opioid dose did not vary meaningfully from baseline in either methylnaltrexone bromide-treated patients or in placebo-treated patients. There were no clinically relevant changes in pain scores from baseline in either the methylnaltrexone bromide or placebo-treated patients.

Effect on cardiac repolarisation

In a double-blind, randomised, parallel-group ECG study of single, subcutaneous doses of methylnaltrexone bromide (0.15, 0.30 and 0.50 mg/kg), in 207 healthy volunteers, no signal of

QT/QTc prolongation or any evidence of an effect on secondary ECG parameters or waveform morphology was detected as compared to placebo and a positive control (orally administered 400 mg moxifloxacin).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Methylnaltrexone bromide is absorbed rapidly, with peak concentrations (C_{max}) achieved at approximately 0.5 hours following subcutaneous administration. The C_{max} and area under the plasma concentration-time curve (AUC) increase with dose increase from 0.15 mg/kg to 0.5 mg/kg in a dose-proportional manner. Absolute bioavailability of a 0.30 mg/kg subcutaneous dose versus a 0.30 mg/kg intravenous dose is 82 %.

Distribution

Methylnaltrexone bromide undergoes moderate tissue distribution. The steady-state volume of distribution (V_{ss}) is approximately 1.1 l/kg. Methylnaltrexone bromide is minimally bound to human plasma proteins (11.0 % to 15.3 %) as determined by equilibrium dialysis.

Biotransformation

Methylnaltrexone bromide is metabolised to a modest extent in humans based on the amount of methylnaltrexone bromide metabolites recovered from excreta. Conversion to methyl-6-naltrexol isomers and methylnaltrexone sulphate appears to be the primary pathway to metabolism. Each of the methyl-6-naltrexol isomers has somewhat less antagonist activity than parent compound, and a low exposure in plasma of approximately 8 % of the drug-related materials. Methylnaltrexone sulphate is an inactive metabolite and present in plasma at a level of approximately 25 % of drug related materials. N-demethylation of methylnaltrexone bromide to produce naltrexone is not significant, accounting for 0.06 % of the administered dose.

Elimination

Methylnaltrexone bromide is eliminated primarily as the unchanged active substance. Approximately half of the dose is excreted in the urine and somewhat less in faeces. The terminal disposition half-life (t_{1/2}) is approximately 8 hours.

Special populations

Hepatic impairment

The effect of mild and moderate hepatic impairment on the systemic exposure to methylnaltrexone bromide has been studied in 8 subjects each, with Child-Pugh Class A and B, compared to healthy subjects. Results showed no meaningful effect of hepatic impairment on the AUC or C_{max} of methylnaltrexone bromide. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of methylnaltrexone bromide has not been studied.

Renal impairment

In a study of volunteers with varying degrees of renal impairment receiving a single dose of 0.30 mg/kg methylnaltrexone bromide, renal impairment had a marked effect on the renal excretion of methylnaltrexone bromide. The renal clearance of methylnaltrexone bromide decreased with increasing severity of renal impairment. Severe renal impairment decreased the renal clearance of methylnaltrexone bromide by 8- to 9-fold; however, this resulted in only a 2-fold increase in total methylnaltrexone bromide exposure (AUC). C_{max} was not significantly changed. No studies were performed in patients with end-stage renal impairment requiring dialysis.

Paediatric population

No studies have been performed in the paediatric population (see section 4.2).

Elderly population

In a study comparing single and multiple-dose pharmacokinetic profiles of intravenous methylnaltrexone bromide at a dose of 24 mg between healthy, young (18 to 45 years of age $n = 10$) and elderly (65 years of age and over $n = 10$) subjects, the effect of age on exposure to methylnaltrexone bromide was found to be minor. The mean steady-state C_{max} and AUC for the elderly were 545 ng/ml and 412 ng•h/ml, approximately 8.1 % and 20 %, respectively, greater than those for young subjects. Therefore, no dose adjustment is recommended based on age.

Gender

No meaningful gender differences have been observed.

Weight

An integrated analysis of pharmacokinetic data from healthy subjects indicated that methylnaltrexone bromide mg/kg dose-adjusted exposure increased as body weight increased. The mean methylnaltrexone bromide exposure at 0.15 mg/kg over a weight range of 38 to 114 kg was 179 (range = 139-240) ng•h/ml. This exposure for the 0.15 mg/kg dose can be achieved with a weight-band-based dose adjustment using an 8 mg dose for body weight 38 to less than 62 kg and a 12 mg dose for body weight 62 to 114 kg, yielding a mean exposure of 187 (range = 148-220) ng•h/ml. In addition, the analysis showed that 8 mg dose for body weight 38 to less than 62 kg and a 12 mg dose for body weight 62 to 114 kg correspond to mean doses of 0.16 (range = 0.21-0.13) mg/kg and 0.16 (range = 0.19-0.11) mg/kg, respectively, based on the body weight distribution of patients participating in studies 301 and 302.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential. Cardiac effects were observed in some non-clinical studies in canines (prolongation of action potentials in Purkinje fibers or prolongation of the QTc interval). The mechanism of this effect is unknown; however, the human cardiac potassium ion channel (hERG) appears not to be involved.

Subcutaneous injections of Relistor at 150 mg/kg/day decreased fertility in rats. Doses up to 25 mg/kg/day (18 times the exposure [AUC] in humans at a subcutaneous dose of 0.3 mg/kg) did not affect fertility or general reproductive performance.

There was no evidence of teratogenicity in rats or rabbits. Subcutaneous injections of Relistor at 150/100 mg/kg/day to rats resulted in decreased offspring weights; doses up to 25 mg/kg/day (18 times the exposure [AUC] in humans at a subcutaneous dose of 0.3 mg/kg) had no effect on labour, delivery, or offspring survival and growth.

Methylnaltrexone bromide is excreted via the milk of lactating rats.

Studies have been conducted in juvenile rats and dogs. Following intravenous injection of methylnaltrexone bromide, juvenile rats were found to be more sensitive than adult rats to methylnaltrexone-related toxicity. In juvenile rats administered intravenous methylnaltrexone bromide for 13 weeks, adverse clinical signs (incidences of convulsions and labored breathing) occurred at dosages (≥ 3 mg/kg/day) and exposures (5.4 times the exposure {AUC} in adult humans at a subcutaneous dose of 0.15 mg/kg) that were lower than those that caused similar toxicity in adult rats (20 mg/kg/day). No adverse effects occurred in juvenile rats at 1 mg/kg/day or in adult rats at 5 mg/kg/day (1.6 times and 7.8 times, respectively, the exposure {AUC} in adult humans at a subcutaneous dose of 0.15 mg/kg).

Following intravenous injection of methylnaltrexone bromide for 13 weeks, similar methylnaltrexone related toxicity was observed in both juvenile and adult dogs. In adult and juvenile dogs given methylnaltrexone bromide at 20 mg/kg/day, clinical signs indicative of CNS toxicity and prolongation of QTc interval were observed. No adverse effects occurred in either juvenile or adult dogs at a dose

of 5 mg/kg/day (44 times the exposure {AUC} in adult humans at a subcutaneous dose of 0.15 mg/kg).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride
Sodium calcium edetate
Glycine hydrochloride
Water for injections
Hydrochloric acid (to adjust pH)
Sodium hydroxide (to adjust pH)

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years

After withdrawal in the injection syringe:

Due to light sensitivity, the solution for injection should be used within 24 hours.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage of the medicinal product in the syringe, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Clear, Type I, flint glass, single-use vial, grey butyl rubber stopper, and aluminium overseal with flip-off-cap.

Each vial contains 0.6 ml of solution for injection.

The presentations of Relistor are:

1 vial of solution for injection

2 vials of solution for injection

2 sterile 1 ml injection syringes with retractable injection needle

4 alcohol swabs

7 vials of solution for injection

7 sterile 1 ml injection syringes with retractable injection needle

14 alcohol swabs

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn
Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
UK
Tel: +44 1252 842255
Fax: +44 1252 842277

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 02 July 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>

Annexe 4 : Données du PSUR (Periodic SafetyUpdate Report), EMA [133].

Name of the product	RELISTOR 12 mg/0,6 ml Injektionslösung - OP1 and related trade names
Active substance	Methylnaltrexoniumbromid
Pharmaceutical form(s) and strength	12 mg/0,6 ml Solution for injection
MAH(s)	Wyeth Europa Ltd.
Procedure number	EMEA/H/C/0870/01 and related numbers
BfArM-project-number	PSUR-2704469-003 SNR 145747/09
IBD/EBD	28 March 2008 (Canada)/ 02 July 2008 (European Union)
PSUR period	2008-09-28 to 2009-03-27
Assessor	Tania Meier E-mail: tmeier@bfarm.de Telephone: +49-1888-207-3194
Contact point	PSUR@bfarm.de
Date of AR	17-Nov-2009
Concerned member states	all

1. Introduction

This is the final assessment report on the second PSUR for RELISTOR (methylnaltrexone bromide) covering the period from 28 September 2008 to 27 March 2009.

Methylnaltrexone is a selective antagonist of the opioid binding at the mu-opioid receptor. As a quaternary amine, the ability of methylnaltrexone to cross the blood brain barrier is restricted. This allows methylnaltrexone to function as a peripherally acting mu-opioid antagonist in tissues such as the gastrointestinal tract, without impacting opioid-mediated analgesic effects on the central nervous system.

In the EU RELISTOR is indicated for:

Treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients who are receiving palliative care when response to usual laxative therapy has not been sufficient.

RELISTOR was approved in the European Union via centralised procedure with DE as RAPP and UK as Co-RAPP on July 2nd, 2008.

The PSUR was written by Malkit Ghotra, MD on 11 May 2009.

2. World wide marketing authorisation status

RELISTOR 12 mg/0,6 ml Injektionslösung - OP1 is registered in 38 countries worldwide including all countries of the European Union. It is marketed in 19 countries.

3. Actions taken for safety reasons

During the review period no major regulatory actions have been taken.

4. Changes to the Reference safety information

The approved methylnaltrexone bromide subcutaneous injection CDS, version 2.0 and version 3.0 were used as the RSI for the purposes of this PSUR.

During the review period, the following sections of the label were revised with safety related information:

Added (*italicized text*):

INDICATIONS

RELISTOR is indicated for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness who are receiving palliative care, *when response to laxative therapy has not been sufficient.*

CONTRAINDICATIONS

Patients with known or suspected mechanical gastrointestinal obstruction

SPECIAL WARNINGS

If severe *or persistent* diarrhoea occurs during treatment, patients should be advised not to continue therapy with RELISTOR and consult their physician.

Deleted (**bold text**):

SPECIAL WARNINGS

Use of RELISTOR in patients with known or suspected mechanical gastrointestinal obstruction is not recommended.

5. Patient exposure

The MAH provided an estimate on patients' exposure, being 236 patients in clinical trials and 20492 patients in regular use. The latter calculation is based on the sales volume of 110,392 vials containing 1,324,704 mg methylnaltrexone and the following assumptions (based on US data).

- Retail use accounts for approximately 49% of total vials
- Average course of therapy for Retail patients = 16 vials, 12 mg strength (over 6 month period)
- Hospital use accounts for approximately 31% of total vials
- Average vials per Hospital encounter = 2 vials, 12 mg strength (per hospital stay)
- For 20% of total vials no estimation could be made

Table 11-2: Worldwide Unit Distribution Data for Methylnaltrexone

Country	Presentation	Strength	Size	Units (vials)	Total Units (vials)	Mg
AUSTRIA	VL SUB CUT	12	1	237	237	2,844
AUSTRIA	VL SUB CUT CDK	12	7	81	567	6,804
AUSTRALIA	VL SUB CUT	12	1	91	91	1,092
CHILE	VL SUB CUT	12	1	110	110	1,320
GERMANY	VL SUB CUT	12	1	3,036	3,036	36,432
GERMANY	VL SUB CUT CDK	12	7	665	4,655	55,860
DENMARK	VL SUB CUT CDK	12	7	70	490	5,880
FINLAND	VL SUB CUT CDK	12	7	10	70	840
UNITED KINGDOM	VL SUB CUT	12	1	155	155	1,860
UNITED KINGDOM	VL SUB CUT CDK	12	7	6	42	504
UNITED KINGDOM	VL SUB CUT CDK	12	7	27	189	2,268
GREECE	VL SUB CUT CDK	12	7	283	1,981	23,772
IRELAND	VL SUB CUT	12	1	504	504	6,048
IRELAND	VL SUB CUT CDK	12	7	5,736	40,152	481,824
ICELAND	VL SUB CUT	12	1	20	20	240
ICELAND	VL SUB CUT CDK	12	7	20	140	1,680
NETHERLANDS	VL SUB CUT CDK	12	7	316	2,212	26,544
NORWAY	VL SUB CUT	12	1	329	329	3,948
NORWAY	VL SUB CUT CDK	12	7	288	2,016	24,192
PUERTO RICO	VL SUB CUT	12	1	11	11	132
SWEDEN	VL SUB CUT	12	1	294	294	3,528
SWEDEN	VL SUB CUT CDK	12	7	165	1,155	13,860
USA	VL SUB CUT	12	1	31,010	31,010	372,120
USA	VL SUB CUT CDK	12	7	2,782	19,474	233,688
VENEZUELA	VL SUB CUT	12	1	1,452	1,452	17,424
TOTALS					110,392	1,324,704

Assessor's comment:

We would prefer the MAH to estimate the patients' exposure as patient years or patient months throughout the covered period based on the worldwide sales data.

6. Adverse reactions

A total of 2 medically confirmed reports describing a fatal outcome were received in this reporting period.

US-WYE-H07140108)

A physician reported that a 49-year-old female experienced **intestinal perforation** coincident with methylnaltrexone treatment and subsequently died. The patient's concurrent illness included malignant lung neoplasm and baseline intestinal pseudo-obstruction. The indication for methylnaltrexone was opioid induced constipation. Therapy began on 06 December 2008 and was permanently discontinued on 08 December 2008. Dose regimen was 12 mg 1 time every 48 hours (subcutaneous). Additional suspect medication included Avastin (bevacizumab injection). The patient experienced intestinal perforation on 10 December 2008 and died. She had received two doses of methylnaltrexone, one on 06 December 2008 and one on 08 December 2008. At the time of the event the patient was also receiving Avastin for malignant metastatic lung cancer. In follow-up, the reporting physician stated, "Treatment with Avastin is more likely causally associated with the bowel perforation." The physician did not believe that methylnaltrexone use was related to the event. The cause of death was reported as intestinal perforation.

MAH Comment: The patient was taking Avastin (bevacizumab injection) for her lung cancer; bevacizumab is a product that has a prominent warning and precaution for its causal role in gastrointestinal perforation. The patient had malignant lung cancer and baseline intestinal pseudo obstruction. Intestinal pseudo obstruction is a disorder of altered gut transition in which there are marked delays in small-bowel transit due to injury to enteric nerves or intestinal smooth muscle; constipation may then occur as a result of the diffuse impairment in colonic propulsion.

IE-WYE-G02995009

This report describes a 60-year-old male patient who received methylnaltrexone 12 mg every 2 days. The patient's concurrent illnesses included metastatic lung and gastric cancer with secondary metastases in the bone, liver and spine. He also had spinal cord compression and paraparesis both due to spinal metastases. Concomitant medications included docusate sodium, bisacodyl, sulpiride, oxycodone, dexamethasone, lansoprazole, pregabalin, fractionated heparin, nystatin, mometasone furoate, benzylpenicillin, flucloxacillin, fentanyl, metoclopramide and magnesium hydroxide. The patient received methylnaltrexone 12 mg every 2 days beginning 03 December 2008 to 07 December 2008. He received a dose on 08 December 2008, and resumed the schedule of 12 mg every 2 days from 13 December 2008 to 25 December 2008. He received his last dose of methylnaltrexone on 10 January 2009. Following the initiation of methylnaltrexone, the patient experienced cramps and lack of effect. Methylnaltrexone therapy was temporarily withdrawn due to lack of effect. The patient was scheduled to receive a dose on 27 December 2008 but this dose was not administered. The patient was subsequently given one more dose of methylnaltrexone on 10 January 2009. On 18 January 2009, the patient died; the cause of death was reported as **progression of metastatic lung and gastric cancer**. In the medical opinion of the treating physician, the death of the patient was not related to the administration of methylnaltrexone.

MAH Comment: The cause of death was reported as progression of metastatic lung and gastric cancer. It appears that the patient died due to the progression of his terminal cancer.

6.2.2 Cardiovascular Events

One medically confirmed report describing a cardiovascular event was received during this reporting period. The lack of clinical details makes a proper assessment impossible

Assessor's comment:

MAH's position endorsed

Hepatic Events

No reports describing hepatic events were received during this reporting period.

6.2.4 Dehydration

One medically confirmed report describing dehydration was received during this reporting period. Following the first 8 mg dose of RELISTOR and subsequent huge defecation, a 74-year old patient experienced diarrhoea and dehydration. The symptoms resolved with oral hydration.

6.2.5 Gastrointestinal Events

During the current reporting period, 24 medically confirmed reports and 10 non-medically confirmed reports involving gastrointestinal events coincident with the use of methylnaltrexone were identified. In the medicinal confirmed reports abdominal pain (n = 15) and diarrhoea (n = 6) are the most frequently reported AEs. These case reports generally contained listed adverse events and thus were consistent with the known safety profile of methylnaltrexone.

Four reports included serious AEs.

One report involved a patient's death (US-WYE-H07140108, see also 6.2.1), one involved a patient's suicide attempt (US-WYE-H07554309), and the third report involved the event of duodenal ulcer perforation (US-WYE-H06895008).

US-WYE-H07554309: A physician reported a 47-year-old male patient who received methylnaltrexone therapy and experienced abdominal pain with cramping and bloating after his first dose of methylnaltrexone. On the same day the patient took intentionally Xanax (a benzodiazepine) in a suicide attempt and additional unspecified pain medications. The patient was hospitalised. The outcome was not provided. The patient's concurrent illnesses include mental disorder, urinary incontinence, anxiety, hypertension, unemployment and pain (taking unspecified pain medications) with a past history of generalised anxiety disorder, acute stress disorder, phobia, antisocial behaviour, "poor anger control" and major depression.

MAH Comment:

While there was a temporal relationship between the patient's experience of abdominal pain following methylnaltrexone and his over ingestion of alprazolam, the reporting physician stated the most likely explanation of the event was the "history of depression and anxiety, under psychiatrist care, on pain meds".

US-WYE-H06895008: A physician reported a female patient who experienced a perforated duodenal ulcer requiring surgery on the same day she initiated therapy with methylnaltrexone 12 mg. The patient's concurrent illnesses include peptic ulcer, breast cancer, pain and multiple sclerosis. Concomitant therapy included Morphine. The patient is recovering.

MAH Comment: The reporting physician did not believe there was a causal relationship between the administration of methylnaltrexone and the perforated duodenal ulcer. Patient underwent ulcer repair and recovered.

6.2.6 Off Label Use

Three medically confirmed case reports were identified that were suggestive of off-label use. All of them were considered non-serious. Two case reports (FI-WYE-G02811708 and US-WYE-H07024508) contained the MedDRA PT, *drug ineffective for unapproved use* and one case report (US-WYE-H06525808) contained the MedDRA PT; *false negative laboratory report*.

One case involving constipation in a patient that was reportedly not taking opioids, one case involving a patient being treated for postoperative ileus and the third case involving a patient taking opioids for chronic back pain who was not terminal.

6.2.7 Drug Interactions

No medically confirmed reports describing drug interactions were received during this reporting period.

6.2.8 Drug Overdose

No reports describing methylnaltrexone overdose were received during this reporting period.

6.2.9 Drug Abuse or Misuse

No reports describing drug abuse or misuse were received during this reporting period.

6.2.10 Experience During Pregnancy and Lactation

No reports describing pregnancy or lactation exposure were received during this reporting period.

6.2.11 Special Patient Groups

6.2.11.1 Elderly Patients (≥ 65 years)

A total of 7 medically confirmed reports describing elderly (≥ 65 years) patients were received during this reporting period. One report is described in detail in Section 6.2.2. One other report is described in detail in Section 6.2.4. None of the remaining 5 reports warrant individual discussion. The most frequent AE is "abdominal pain".

6.2.11.2 Pediatric Patients (<18 years)

No reports describing methylnaltrexone use in paediatric patients were received during this reporting period.

6.2.12 Prescription and Medication Errors

Five medically confirmed reports describing prescription/medication errors were received during this reporting period. None of these reports warrant individual discussion.

Two (2) reports, containing the PT *incorrect route of drug administration*, describe patients who received methylnaltrexone intravenously.

One report, containing the PT *drug dispensing error*, describes an error in which the pharmacy put a "put in refrigerator-do not freeze" sticker on the package. One report contains the PT *drug prescribing error* and describes a patient who was prescribed methylnaltrexone 12mg once daily. In all of these cases no AEs were reported.

One (1) report describes administration of an incorrect dose, because the patient's physician recommended splitting the vial into 2 doses. Lack of efficacy was the consequence.

Studies

There were no non-clinical drug metabolism studies and 5 company sponsored toxicity studies reported for methylnaltrexone bromide during the reporting period.

In conclusion, the non-clinical toxicity studies summarized in this Periodic Safety Update Report provide no significant new safety information or raise any significant safety issues relevant to human use of methylnaltrexone bromide.

Two clinical studies were completed during the review period (see below) but have not yet been summarized in a clinical study report. The clinical study results for the reporting period were consistent with the known safety profile of methylnaltrexone and do not warrant a change to the RSI at this time.

Study summary table

Name study or other reference ¹	Objective	Intended number of patients	Study report expected	Inclusion status (per date)	Comments
3200K1-3356-WW	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Subcutaneous MOA-728 for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Subjects with Chronic Non-Malignant Pain	469		completed	study completed, no study report received yet
3200L2-301-WW	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Intravenous Methylbuprenorphine (MOA-728) for the Treatment of Post-Operative Ileus after Ventral Hernia Repair	374		completed	study completed, no study report received yet

No published clinical or epidemiologic studies containing important safety information were identified during the review period.

8. Other information

8.1.1 Lack of Efficacy

A total of 20 reports were identified containing the PTs *drug ineffective* (n=15), *drug effect decreased* (n=3), and *drug ineffective for unapproved indication* (n=2). The majority (13) of the reports contain insufficient information for adequate analysis. Two (2) reports describe a lack of efficacy for unapproved indications. Two (2) reports describe patients with contraindications to methylbuprenorphine treatment. The remaining 3 reports all describe patients whose initial treatment with methylbuprenorphine was successful; however, a lack of effect was experienced with subsequent doses.

Based on this review, no new information regarding safety or efficacy of methylbuprenorphine is identified;

8.1.2 Reports of Breakthrough Pain/Inadequate Analgesia

A total of 4 reports were identified that contain the PTs *sciatica*, *reversal of opiate activity*, *drug withdrawal syndrome*, or *breakthrough pain*. Overall, review of these reports reveals that they generally contain limited clinical information. Only one of these reports describes the pain occurring and increasing in severity with each injection of methylbuprenorphine; however, the clinical detail in this report is limited. Based on this review, no new safety information is identified regarding this issue

Risk Management Plan

Updates on the progress of the RMP since the last PSUR are as follows

Table 6-1: Summary of EU Risk Management Plan			
Safety concern	Proposed action	Status	Assessors comment
Gastrointestinal events	Routine pharmacovigilance	ongoing	
	Active surveillance: Study 3200K1-4000-WW A randomized, double blind placebo controlled study of the efficacy and safety of a fixed dose of SC methylnaltrexone in patients with advanced illness and opioid induced constipation	ongoing	Final study report is expected in December 2010
	Active surveillance: Study 3200K1-3356-WW A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study of SC methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in subjects with chronic non-cancer pain	study completed; results pending	Study report is expected December 2009
	Risk Minimization: SPC	implemented	Gastrointestinal events are included in section 4.8 of the SPC → Issue resolved

Table 8-1: Summary of EU Risk Management Plan (Cont'd)			
Safety concern	Proposed action	Status	Assessors comment
Potential for off-label use	Routine pharmacovigilance	ongoing	
	Active surveillance: Wyeth plans to study the safety of methylnaltrexone in planned and ongoing clinical trials in additional indications and formulations including acute and chronic pain as follows: SC: OIC in patients with advanced illness, chronic non-cancer pain, and other acute populations (rehabilitation patients) PO: OIC in chronic pain patients	ongoing	Study : 3200K1-3356-WW has been completed but no study report has been received yet.
	Additional pharmacovigilance: Two drug utilisation studies will be conducted in the US and EU after marketing.	US utilisation study: started January, 2009 UK utilisation study: start delayed - awaiting uptake of product in GPRD (THIN) database	The MAH has submitted the interims analysis for the first 6 months period (July 2008 to Dec 2008) as FUM 008. An assessment can be found within the FUM procedure
	Risk Minimization: SPC	implemented	Issue resolved
	Risk Minimization: Sales force detailing and journal advertisements will address specific messages to appropriate healthcare providers regarding indication and populations for use.	implemented	No further information what was done by the MAH has been submitted. No assessment is therefore possible → MAH is requested to

Table 8-1: Summary of EU Risk Management Plan (Cont'd)			
Safety concern	Proposed action	Status	Assessors comment
			specify his actions in the matter in the next PSUR.
Potential for misuse	Routine pharmacovigilance	ongoing	
	Risk Evaluation: Consult with experts in the fields of opioid addiction and narcotic diversion to determine if there is a potential for misuse that would require enhanced risk minimisation activities.	completed; no further risk minimisation measures required	No further information about the results or the contents of the meeting has been corresponded → The MAH is requested submit further information in this regard in the next PSUR
	Risk Minimization: SPC	implemented	Issue resolved
Potential for medication errors	Routine pharmacovigilance	ongoing	
	Risk Minimization: SPC	implemented	
	Risk Minimization: Patient Leaflet explicitly outlines the instructions for administering methylnaltrexone SC.	implemented	Patient instructions and a Patient Checklist Card were submitted via FUM RMP 026. An assessment can be found there → Issue resolved
Potential for medication errors	Risk Minimization: Special packaging for home care use	implemented	
	Risk Minimization: Patient instructions (e.g., dosing and administration card, checklist)	implemented (CHMP reviewing materials and long-term proposal)	Patient instructions and a Patient Checklist Card were submitted via FUM RMP 026. An assessment can be found there → Issue resolved
	Risk Minimization: Dear Health Care Provider letter	implemented	Issue resolved
	Risk Minimization: Internal communication	implemented	Cannot be assessed here
	Risk Minimization: Two fixed doses covering broad weight bands	implemented	Issue resolved
	Risk Minimization: Development of pre-filled syringes	planned	A line extension procedure (EMA/H/C/870/X/006) has been submitted at the end of July 2009

Assessor's comment:

Please find comments to the single safety concern within the table on the right side.

Benefit-risk analysis report

No formal benefit-risk analysis was conducted during this reporting period.

9. Overall evaluation

During the reporting period the MAH received a total of 87 medically confirmed ADRs of which 11 were considered serious and 76 non-serious. A summary tabulation can be found in ANNEX 1.

9.1 Deaths

During this reporting period, 2 medically confirmed reports and no consumer reports describing a fatal outcome were identified (please see 6.1.1).

9.2 Cardiovascular Events

One medically confirmed and no consumer report was identified containing the PT *cardiac failure congestive* (please see section 6.2.2).

9.3 Hepatic Events

No medically confirmed or consumer reports suggestive of hepatic events were identified during this reporting period.

9.4 Dehydration

One medically confirmed and no consumer report was identified containing the PTs *dehydration* and *hypovolaemia* (please see section 6.2.4).

9.5 Gastrointestinal Events

During the current reporting period, 24 medically confirmed and 10 non-medically confirmed reports involving gastrointestinal events coincident with the use of methylnaltrexone were identified (please see section 6.2.5).

9.6 Off-Label Use

Three medically confirmed and no consumer cases were identified suggestive of off-label use (please see section 6.2.6).

9.7 Drug Interactions

No medically confirmed reports and one consumer report of drug interaction were identified during this reporting period. The consumer report describes a 53-year old male with nasal sinus cancer who experienced a lack of pain relief since starting methylnaltrexone. The reporter questioned if methylnaltrexone was interfering with the pain medication or if the weather could be worsening the sinus condition. This report does not provide new safety information regarding drug interaction with methylnaltrexone.

Assessor's comment:

The MAH's position is endorsed.

9.8 Drug Overdose

One medically confirmed and no consumer report containing the PT *intentional overdose* was identified.

9.9 Drug Abuse or Misuse

No medically confirmed or consumer reports of drug abuse or misuse were identified during this reporting period.

9.10 Experiences during Pregnancy and Lactation

No medically confirmed or consumer reports of exposure during pregnancy or lactation were identified during this reporting period.

9.11 Special Patient Groups

9.11.1 Elderly Patients (≥ 65 years)

During this reporting period, 7 medically confirmed and two consumer reports describing elderly patients were identified (please see also section 6.2.4). The consumer reports do not provide new safety information.

9.11.2 Pediatric Patients (< 18 years)

No medically confirmed or consumer reports describing methylnaltrexone use in patients < 18 years of age were identified.

9.12 Effects of Long-term Treatment

No new safety issues that are specific to (or are associated with) long-term treatment were identified during this reporting period.

9.13 Prescription Errors/Medication Errors

Five (5) medically confirmed and one consumer reports were identified containing PTs comparable with medication errors (please see also section 6.2.12).

10. Discussion

During the last PSUR (PSUR 1) the MAH was requested to:

1. provide additional information about report US-WYE-H05714608,
2. state if differences in the PK parameters with female and male rats in the 6-Month Subcutaneous (SC) Toxicity/Toxicokinetic Study of Methylnaltrexone in Rats have an implication on the safety in man,
3. submit further information about the consultation with experts in the field of opioid addiction,
4. provide information about the Risk Minimization Activity: Sales force detailing and journal advertisements will address specific messages to appropriate healthcare providers regarding indication and populations for use.

No information was received this far. Therefore, the MAH should comply with the requests now.

11. Conclusions

MAH's view:

No new safety information was identified for the topics reviewed in this PSUR. In addition to the mandatory topics, Wyeth will continue to monitor the following topics and discuss in the next PSUR:

- Breakthrough pain/Inadequate analgesia
- Cardiovascular Events
- Hepatic Events
- Dehydration
- Gastrointestinal Events
- Off Label Use

Overall, the information available for the reporting period summarized in this PSUR supports the known safety profile. There is no need to take any specific action, nor a need to make changes to the RSI at this time. Wyeth will continue to monitor the safety profile of methylnaltrexone.

Assessment of the document

Periodic safety update report for RELISTOR 12 mg/0,6 ml Injektionslösung - OP1 period 2008-09-28 to 2009-03-27, PSUR dated 11 May 2009, signed by Malkit Ghotra, MD led to the following conclusions:

There have been some requests in PSUR 1 not satisfied yet (see section 10).

And some of the issues of this PSUR also need response:

Despite the above mentioned items submitted data revealed no new safety concerns requiring additional action.

- The next 6-monthly PSUR covering the period from 28 March 2009 to 27 September 2009 is expected within 60 days after DLP.

12 Comments from Member States:

No comments from Member States have been received. Therefore, the preliminary AR can be regarded as the final one.

APPENDIX

Table 1. Serious adverse reactions and non-serious unlisted adverse reactions by MedDRA System Organ Class reported during the period under review (2008-09-28 to 2009-03-27.) confirmed by HCPs.

<i>System Organ Class</i> Preferred term	Serious adverse reactions	Non-serious adverse reactions	Total
Blood and lymphatic system disorders	0	0	0
Cardiac disorders	1	0	1
Congenital, familial and genetic disorders	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	0	0	0
Endocrine disorders	0	0	0
Eye disorders	0	0	0
Gastrointestinal disorders	1	0	1
General disorders and administration site condition	3	30	33
Hepatobiliary disorders	0	0	0
Immune system disorders	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	1	5	6
Infections and infestations	0	0	0
Investigations	0	2	2
Metabolism and nutrition disorders	0	2	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	0	0	0
Nervous system disorders	0	4	4
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	0	0
Psychiatric disorders	1	1	2
Renal and urinary disorders	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1	1
Social circumstances	1	2	3
Surgical and medical procedures	0	1	1
Vascular disorders			
Total	11	76	87

Annexe 5 : Questionnaire adressé au patient :

Nom :

Date de l'injection :

Prénom :

Dose :

Date de naissance :

Evaluation faite à H..

Service :

Selles :

Que pouvez-vous dire sur l'injection de Relistor (entourez les réponses qui vous conviennent) :

- Avez-vous ressenti des douleurs abdominales après l'injection

- oui
- non

- si oui, à quel endroit

- au bas du ventre
- douleur diffuse sur l'ensemble de l'abdomen
- au niveau du dos
- ailleurs : ...

- si oui, de quel type

- douleurs continues
- douleurs intermittentes (type spasmes, coliques ...)
- autre : ...

- vous décrivez ces douleurs comme

- des crampes
- des torsions
- des brûlures
- des faux besoins
- quelque chose de sourd
- autre : ...

- sur une échelle de 1 à 10, à combien estimez-vous ces douleurs ?

.....
.....

- Dans les 2-3 jours précédents l'injection de RELISTOR, présentiez-vous déjà des douleurs abdominales ?

- oui
- non

- Avez-vous eu des problèmes de gaz après l'injection?

- oui
- non

- Avez-vous eu des nausées peu de temps après l'injection

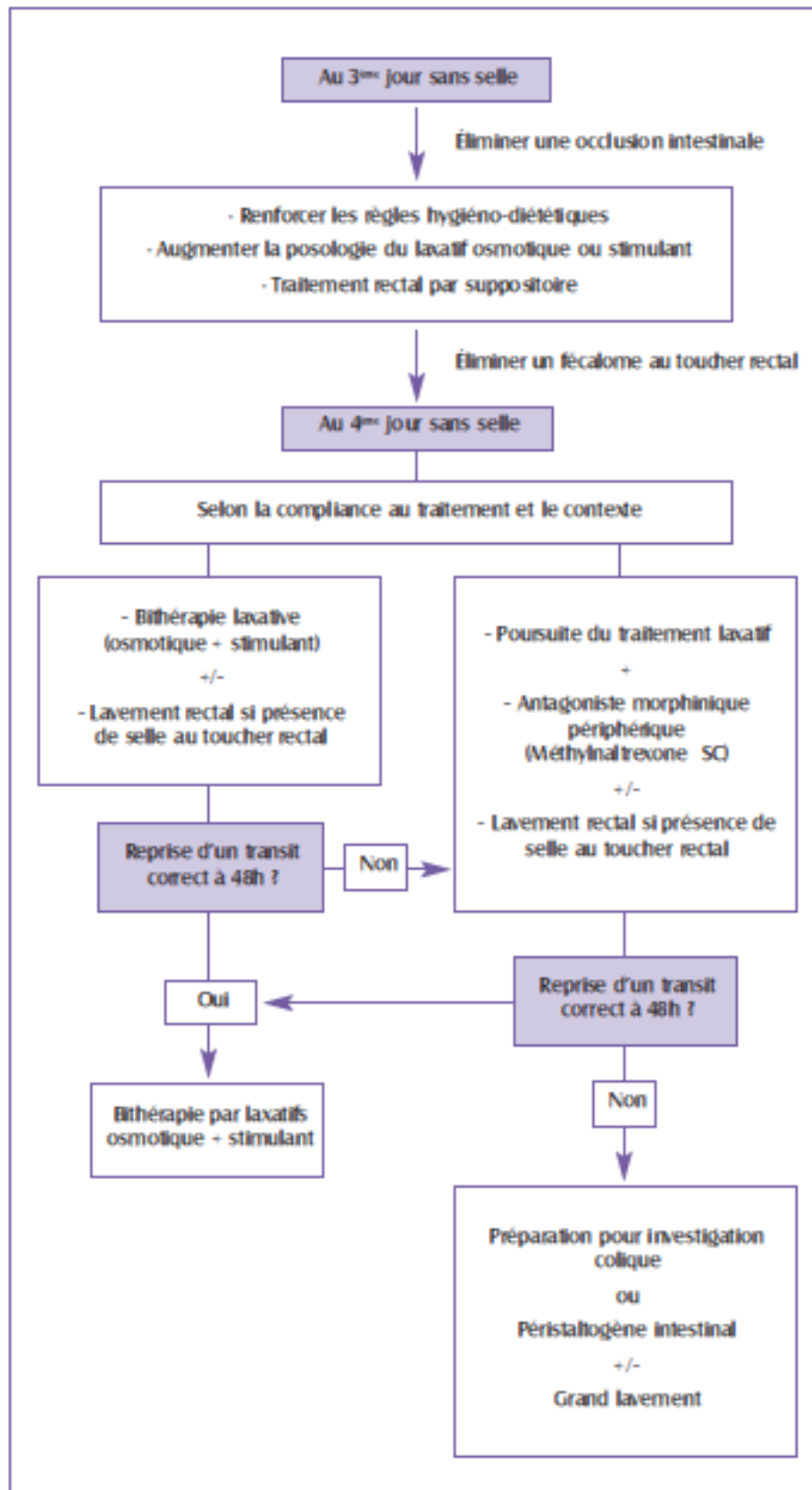
- oui si oui, combien de temps après:

- non
- Avez-vous vomis peu de temps après l'injection
 - oui si oui, combien de temps après :
 - non
- Avez-vous présenté une douleur au point d'injection
 - oui
 - non
- Avez-vous présenté des rougeurs au point d'injection ou ailleurs sur le corps
 - oui
 - non
- Si oui, comment les décrivez-vous :
....
- Avez-vous eu une impression de palpitations
 - oui
 - non
- Avez-vous eu un symptôme particulier autre que vous rattachez à l'injection

Annexe 6 : grille d'analyse des résultats concernant les douleurs abdominales

Facteurs	Patient ayant eu l'EI n= (%)	Patient n'ayant pas eu l'EI n= (%)	P
➤ Facteurs qui favorisent la constipation			
Cancer colorectal			
Tumeur autre abdomino-pelvienne			
Carcinose péritonéale			
Antécédents de fécalome, impaction fécale, pseudo-obstruction ou absence de TR			
Syndrome d'ogilvie			
Causes médicamenteuses *			
Scopolamine et dérivés			
Compression médullaire			
Maladie neurodégénérative (SLA – SEP – Diabète – Parkinson)			
Analgesie périmédullaire			
Diverticulose active ou sigmoïdite			
➤ Posologie de morphine			
< 60mg / 24h équivalent voie orale			
< 120mg / 24h			
< 200mg / 24h			
< 300mg / 24h			
< 500mg / 24h			
> 500mg / 24h			
➤ Facteurs rendant le tractus digestif douloureux			
Nutrition entérale récemment introduite			
Sigmoïdite – Diverticulite			
Catheter péritonéal			
➤ Facteurs qui fragilisent la personne			
Stade OMS > III			
➤ Facteur démographique			
Genre masculin			
Age ≥80 ans			
➤ Examens			
Clairance de la créatinine < 30ml/min			
Insuffisance hépatique			

Annexe 7 : Stratégie diagnostique et thérapeutique proposée par la SFAP en 2008 [25].





Serment des Apothécaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

MOREAU Hélène

Mise au point sur le RELISTOR (méthylbuprénorphine) dans la constipation opioïde-induite et observations de cas de la tolérance du médicament au CHU de Grenoble.

Th. DES. Pharm.Hosp., Université Joseph Fourier, 2013,

RESUME

La méthylbuprénorphine est le seul antagoniste sélectif périphérique des récepteurs μ aux opioïdes commercialisé en 2013. Elle est indiquée dans la constipation induite par les opioïdes chez les patients relevant de soins palliatifs (AMM européenne) depuis 2009. Ce type de constipation apparaît pour 15% à 70% des patients sous opioïdes. Le diagnostic ne doit pas être précipité, dans un contexte bien souvent polyopathologique et iatrogène. La méthylbuprénorphine améliore la constipation pour un tiers à un quart des patients dans les essais de mise sur le marché, en soustrayant l'effet placebo. Dans le « narcotic bowel syndrome », la méthylbuprénorphine semble intéressante.

La moitié des patients des essais cliniques expérimentent au moins un effet indésirable digestif, contre un tiers dans les groupes placebo. Les douleurs abdominales sont fréquentes, parfois sévères. Des cas de perforations digestives ont été reportés après la commercialisation par la FDA. Par prudence, le médicament est à utiliser avec précaution chez les patients avec une atteinte de la paroi digestive. Le maniement de cette molécule doit être réfléchi chez les patients insuffisants rénaux. Cette molécule est peu utilisée, et peu promue par sa firme. Elle fait l'objet d'un plan de gestion des risques dont les objectifs sont la sécurité d'emploi vis-à-vis des effets gastro-intestinaux et l'évaluation des risques lors d'une utilisation hors AMM. Les résultats des deux études de sécurité sont a priori rassurants.

Dans l'indication de la constipation induite par les opioïdes, la méthylbuprénorphine est faiblement utilisée au CHU de Grenoble, n'ayant pas rendu possible l'étude prospective envisagée.

MOTS CLES

Méthylbuprénorphine, Constipation induite par les opioïdes, Effets indésirables, Douleurs abdominales.

JURY

M. RIBUOT Christophe, Professeur

M. ZIMMER Luc, Professeur

Me. BAUDRANT-BOGA Magalie, Pharmacien

M. MALLARET Michel, Médecin

Me LAVAL Guillemette, Médecin

DATE DE SOUTENANCE

Mercredi 3 juillet 2013

ADRESSE DE L'AUTEUR

49, rue du Vercors – 38000 Grenoble